

فارماکولوژی

پایه و بالینی

ویراست چهاردهم ۲۰۱۸

جلد دوم

برترام کاتزونگ

ترجمه: دکتر خسرو سبحانیان، دکتر الهام فخارزاده
دکتر مینا فتحی کازرونی، دکتر صدیقه حسنی
زیرنظر دکتر بیژن جهانگیری

ارجمند

فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ

ویرایش چهاردهم

(جلد دوم)

تألیف

برترام جی، کاتزونگ

ترجمه

دکتر خسرو سبحانیان

دکتر الهام فخارزاده نائینی

دکتر مینا فتحی کازرونی

دکتر صدیقه حسنی

زیرنظر

دکتر بیژن جهانگیری

استاد فارماکولوژی

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

کتاب ارجمند

کتاب ارجمند

برترام جی. کاتزونگ

فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ (جلد دوم)

ترجمه: دکتر خسرو سبحانیان، دکتر الهام فخارزاده نائینی

دکتر مینا فتحی کازرونی، دکتر صدیقه حسنی

زیرنظر: دکتر بیژن جهانگیری

فروست: ۱۳۷۱

ناشر: کتاب ارجمند

صفحه‌آرایی: پرستو قدیم‌خانی

مدیر هنری: احسان ارجمند

سرپرست تولید: مسلم آرین

ناظر چاپ: سعید خانکشلو

چاپ: نقش‌نیزار، صحافی: افشین

چاپ دوم، اردیبهشت ۱۳۹۸، ۱۱۰۰ نسخه

شابک ج ۱: ۲-۷۱۶-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸

شابک ج ۲: ۶-۷۱۸-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸

شابک دوره: ۹-۷۱۷-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸

www.arjmandpub.com

سرشناسه: کاتزونگ، برترام جی. Katzong, Bertram G

عنوان و نام پدیدآور: فارماکولوژی کاتزونگ؛ تألیف برترام. جی کاتزونگ؛ ترجمه خسرو سبحانیان.. [و دیگران]؛ زیرنظر بیژن جهانگیری

مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند، ۱۳۹۶.

مشخصات ظاهری: ۷۷۶ ص. قطع: وزیری

شابک ج ۱: ۲-۷۱۶-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸

شابک ج ۲: ۶-۷۱۸-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸

شابک دوره: ۹-۷۱۷-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸

وضعیت فهرست‌نویسی: فیپا

یادداشت: عنوان اصلی: Basic & clinical pharmacology, 14th ed, c2018

یادداشت: ترجمه خسرو سبحانیان، الهام فخارزاده، مینا فتحی‌کازرونی، صدیقه حسنی.

موضوع: داروشناسی بالینی

موضوع: Clinical pharmacology

موضوع: داروشناسی

موضوع: Pharmacology

شناسه افزوده: سبحانیان، خسرو، ۱۳۴۷-، مترجم

شناسه افزوده: جهانگیری، بیژن، ۱۳۱۴ -

رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۷ ۲ف۲ک/۳۰۱/۲۸ RM

رده‌بندی دیویی: ۶۱۵/۱

شماره کتابشناسی ملی: ۵۱۴۷۹۲۳

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی : تهران بلوار کشاورز، بین خ کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن ۸۸۹۷۷۰۰۲

شعبه مشهد : ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، انتشارات مجد دانش، تلفن ۸۴۴۱۰۱۶-۰۵۱۱

شعبه رشت : خ نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی، تلفن ۳۲۳۲۸۷۶-۰۱۳۱

شعبه بابل : خ گنج افروز، پاساژ گنج افروز، تلفن ۲۲۲۷۷۶۴-۰۱۱۱

شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن ۰۹۱۱۸۰۲۰۰۹۰

شعبه کرمانشاه : خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند تلفن ۳۷۲۸۲۰۴۰-۰۸۳

بها: ۹۰۰۰۰ تومان

فهرست (جلد اول)

فهرست (جلد دوم)

مقدمه

در ادامه روال سال‌های گذشته، ترجمه چاپ چهاردهم کتاب فارماکولوژی کاتزونگ تقدیم می‌گردد. بهمراه ناشر و مترجمین کتاب امیدواریم این خدمت فرهنگی مورد استفاده طالبان و علاقه‌مندان رشته فارماکولوژی در تمام سطوح آموزشی و بالینی قرار گیرد.

در مقدمه اصل انگلیسی کتاب که ترجمه آنرا ملاحظه خواهید فرمود، آقای دکتر کاتزونگ بطور مشروح تغییرات تکمیلی چاپ جدید را شرح داده و مزایای آنرا بر شمرده‌اند که از تکرار آن خودداری می‌شود.

هدف اصلی تجدید و چاپ‌های مکرّر «فارماکولوژی کاتزونگ» رسیدن به تألیف یک کتاب جامع کلاسیک رشته فارماکولوژی بوده و تجربه ۳۵ ساله نویسندگان شاهد توفیق ایشان در رسیدن به این هدف می‌باشد.

کتاب مجموعه‌ای است جامع بدین معنی که در برگیرنده تمام فصول فارماکولوژی می‌باشد. در سرفصل ابتدائی و نیز در هر فصل بطور مستقل، مبانی و اصول فارماکولوژی آورده شده و سپس داروهای اصلی هر فصل و متعاقباً اطّلاعات فارماکولوژی بالینی داروها شرح داده شده است. ترتیب عرضه فصول مختلف از یک روند و منطق کلاسیک تبعیت کرده ولی استقلال هر فصل حفظ شده به نحوی که احتیاجات آموزشی خواننده تک فصل‌های متفاوت بخوبی برآورده می‌شود. مزیت دیگر حفظ استقلال فصول، سهولت استفاده از مطالب مربوط به هر فصل در مورد آموزش به روش INTEGRATED می‌باشد.

اجازه می‌خواهم که به دو نکته دیگر هم اشاره کنم. سرشت بشر علاقمندی به تغییر است و نهایت آن پیشرفت. تجربه پیشرفت نشان می‌دهد که سرعت آن بیش از ادوار گذشته است. نشانه‌های جذّابی از پیشرفت را می‌توان در تهیه کتاب هم مشاهده کرد. دانش و فن‌آوری الکترونیک در این زمینه تغییرات شگرفی داده است. باید با این تغییرات همراه بود. در این مسیر نسخه الکترونیکی کتاب کاتزونگ هم آماده شده و در دسترس می‌باشد.

و امّا نکته دوّم: از حدود نیم قرن پیش صاحبنظران آموزش پزشکی معتقد شدند که بهتر است برای «اداره کردن هر بیماری» (MANAGEMENT)، یک روش واحد، که طبیعتاً بهترین روش است را تدوین کرده و در اختیار صاحبان حرفه قرار دهند. نتیجه عملی چنین نظری تهیه «گایدلاین»های متعدد گردید. عده‌ای معتقدند که مطالبه و کاربرد گایدلاین‌ها احتیاجات آموزشی را برآورده می‌کند امّا اکثریت صاحب‌نظران می‌گویند پایه آموزش باید کتاب درسی اصلی و کمک عملی، استفاده از گایدلاین باشد.

سخن کوتاه، به سیاق گذشته لازم می‌دانم تشکر خود را از طرف مدرسان و دانشجویان فارماکولوژی به جناب آقای دکتر ارجمند، مدیر محترم انتشارات ارجمند و نیز مترجمین گرامی و سخت کوش چاپ چهاردهم کاتزونگ تقدیم نمایم – امید است استفاده از کتاب حاضر سهمی مؤثر در ارائه خدمات مثبت بهداشتی درمانی داشته باشد.

با آرزوی توفیق و بهفروزی

دکتر بیژن جهانگیری
استاد فارماکولوژی
دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

پیشگفتار

در ویراست چهاردهم «فارماکولوژی پایه و بالینی»، همانند ویراست‌های قبلی استفادهٔ گسترده از تصاویر تمام رنگی و پوشش کاملی بر ناقل‌ها، فارماکولوژیک، و داروهای جدید ارایه شده است. به علاوه به‌طور گسترده‌ای به داروهای با مولکول بزرگ در فارماکوپی و تعداد زیادی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال جدید و سایر عوامل بیولوژیکی پرداخته شده است. مطالعات موردی به چندین فصل اضافه شده و پاسخ پرسش‌های مطرح شده در مطالعات موردی، در پایان هر فصل دیده می‌شود. این کتاب همانند ویراست‌های قبلی، به گونه‌ای طراحی شده است تا یک درس‌نامهٔ فارماکولوژی جامع، مؤثق، و خواندنی را برای دانشجویان رشته‌های مرتبط با سلامت فراهم آورد. برای همگام بودن با تغییرات سریع عرصه‌ی فارماکولوژی و درمان، بازنگری مکرر ضروری است؛ چرخهٔ بازنگری ۲ تا ۳ ساله‌ای که برای این متن چاپ شده وجود دارد، از کوتاه‌ترین چرخه‌ها در این رشته بوده و در دسترس بودن نسخهٔ آنلاین، روزآمد بودن آن را حتی بیش‌تر نیز کرده است. این کتاب، ویژگی‌های تخصصی نیز دارد که آن را به مرجعی مفید برای پزشکان و دستیاران تبدیل کرده است.

اطلاعات، مطابق با توالی مورد استفاده در بسیاری از دوره‌های درسی فارماکولوژی و برنامه‌های درسی منسجم، سازمان‌دهی شده است: اصول پایه کشف داروها، فارماکودینامیک، فارماکوکینتیک و فارماکوژنومیک؛ داروهای مؤثر بر دستگاه خودمختار؛ داروهای قلبی – عروقی – کلیوی؛ داروهای دارای اثرات مهم بر عضلات صاف؛ داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی؛ داروهای مورد استفاده جهت درمان التهاب، نقرس، و بیماری‌های خونی؛ داروهای مؤثر بر غدد درون‌ریز؛ داروهای شیمی‌درمانی؛ سم‌شناسی؛ و موضوعاتی اختصاصی. این توالی، اطلاعات جدیدی را بر پایهٔ اطلاعاتی بنا می‌سازد که از قبل درک شده بودند. برای مثال، ارائهٔ فارماکولوژی دستگاه عصبی خودمختار در ابتدای کتاب، به دانشجویان امکان می‌دهد تا اولاً مطالب فیزیولوژی و علم اعصاب که در مباحث دیگری آموخته‌اند را با مطالب فارماکولوژی که اکنون می‌آموزند، یکپارچه سازند و ثانیاً آنان را آماده می‌کند تا اثرات داروهای دیگر بر دستگاه خودمختار را درک کنند. این امر به ویژه در مورد گروه‌های دارویی قلبی – عروقی و دستگاه عصبی مرکزی مهم است. با این حال، از این فصل‌ها به خوبی می‌توان در دوره‌ها و برنامه‌های درسی که این موضوعات را با توالی متفاوتی ارایه می‌دهند نیز استفاده کرد.

در هر فصل، به جای تأکید بر ارائهٔ جزئیاتی تکراری دربارهٔ هر یک از داروها، بر مبحث دربارهٔ گروه‌های دارویی و پروتوتیپ آنها تأکید شده است. انتخاب موضوع و ترتیب ارائهٔ مطالب، براساس انبوه تجربیات کسب شده در تدریس این مطالب به هزاران دانشجوی رشته‌های پزشکی، داروسازی، دندان‌پزشکی، بیماری‌های پا، پرستاری، و سایر دانشجویان علوم مرتبط با سلامت صورت گرفته است.

ویژگی‌های عمده‌ای که این کتاب را به ویژه در برنامه‌های درسی منسجم، کارآمد می‌سازد، عبارت‌اند از گفتارهایی که به طور اختصاصی به انتخاب بالینی و استفاده از داروها در بیماران و پایش اثرات آنها می‌پردازند؛ به عبارت دیگر، *فارماکولوژی بالینی*، بخشی جدایی‌ناپذیر از این درس‌نامه است. فهرست فرآورده‌های تجاری موجود در بازار، و از جمله نام‌های تجاری و ژنریک و فرمولاسیون‌های مربوط به مقدار مصرف، در پایان هر فصل ارائه شده‌اند تا پزشک یا دستیار مربوطه در هنگام تجویز یا نوشتن دستورات دارویی در پروندهٔ بیمار، به سهولت بتواند به آنها رجوع کند.

بازنگری‌های مهم انجام شده در این ویراست عبارت هستند از:

- افزوده شدن فصلی در خصوص فارماکوژنومیک که در تمامی جنبه‌های فارماکولوژی حائز اهمیت است. توسعهٔ داروها و تنظیم مقررات آنها که قبلاً در فصل ۵ بود به فصل ۱ منتقل شده است. در انتهای اکثر فصل‌ها، جدول نام ژنریک – نام تجاری ارائه شده است؛ این جدول‌ها، مرجع سریعی از اکثر داروهای مهم را فراهم می‌آورند.
- بازنگری‌های عمده در مورد فصل‌های مربوط به ایمونوفارماکولوژی، داروهای ضد صرع، ضد روان‌پریشی، ضد افسردگی، ضد دیابت، ضد التهاب، و ضد ویروسی، پروستاگلاندین‌ها، و میانجی‌های عصبی سیستم عصبی مرکزی.
- ادامهٔ پوشش گستردهٔ مفاهیم کلی مرتبط با ناقل‌های دارویی، سازوکارهای گیرنده‌ای، و گیرنده‌هایی که به تازگی کشف شده‌اند.
- توصیفی بر داروهای جدید عرضه شده به بازار تا ماه می سال ۲۰۱۷
- تصاویر جدید پرشمار و تمام رنگی، اطلاعاتی به مراتب بیش‌تر را دربارهٔ سازوکارهای دارویی و اثرات آنها فراهم آورده، به تبیین مفاهیم مهم کمک می‌کنند.

یک منبع آموزشی مهم و مرتبط با این کتاب، همانا «فارماکولوژی کاتزونگ و تروز: مروری بر امتحان بورد»، (ترِوا، ا.ج.، کاتزونگ ب.ج.، و مسترز س.ب.: انتشارات مک گراوهیل) است. این کتاب، مروری موجز را بر فارماکولوژی ارائه داده تو بیش از یک هزار پرسش و پاسخ نمونهٔ امتحانی را در اختیار می‌گذارد؛ و به ویژه برای دانشجویانی مفید است که خود را برای شرکت در امتحانات شبیه به بورد آماده می‌کنند. یک منبع به مراتب فشرده‌تر از اطلاعات مناسب برای مرور مطالب، عبارت است از *«نقشهٔ راه USMLE: فارماکولوژی، ویراست دوم»* (کاتزونگ ب.ج.، ترور ا.ج.: انتشارات مک گراوهیل، ۲۰۰۶). یک منبع بسیار مناسب و کاربردی جهت مسمومیت‌های ناشی از داروها و سایر مواد در مسمومیت ناشی از دوز زیاد داروها (اولسون ک. ر، ویراست هفتم، مک گراوهیل، ۲۰۱۷) در دسترس است.

ویراست حاضر، سی و پنجمین سالگرد انتشار *«فارماکولوژی پایه و بالینی»* قلمداد می‌شود. استقبال گسترده از سیزده ویراست نخست، حکایت از آن دارد که این کتاب، نیاز مهمی را برآورده می‌سازد. ما معتقد هستیم که ویراست سیزدهم، این نیاز را حتی با موفقیتی بیش از پیش نیز برآورده خواهد ساخت. ترجمه‌های این ویراست به زبان‌های اسپانیایی، پرتغالی، ایتالیایی، فرانسه، چک، ژاپنی، کره‌ای، ترکی و اوکراینی، کرواسی، چینیِ لیتوانی نیز در دسترس هستند. ترجمه به زبان‌های دیگر نیز در دست اجرا است؛ برای کسب اطلاعات بیش‌تر می‌توانید با ناشر تماس بگیرید.

من مراتب قدردانی خود را از تلاش‌های قبلی و کنونی نویسندگان همکار و نیز همکاری‌های ارزشمند کارکنان لینج مدیکال پابلیکیشنز، اپلتون اند لینج، و مک گراوهیل، و همچنین زحمات ویراستاران خود در این ویراست (دونا فراستو و راشل دئانوچی هنریکوئز) اعلام می‌کنم. به علاوه از آلیس کمپ و کاترین کاتزونگ بابت نمونه‌خوانی ماهرانه‌اش از ویراست نخست کتاب سپاس‌گزارم.

پیشنهادات و اظهارنظرات دربارهٔ *«فارماکولوژی پایه و بالینی»* همواره مورد استقبال قرار خواهند گرفت، و می‌توانید آنها را برای من و به نشانی ناشر ارسال کنید.

دکتر برترام ج. کاتزونگ
سان‌فرانسیسکو
ژوئن سال ۲۰۱۷

فصل

۳۴

داروهای مورد استفاده در اختلالات انعقادی

James L.Zehnder, MD

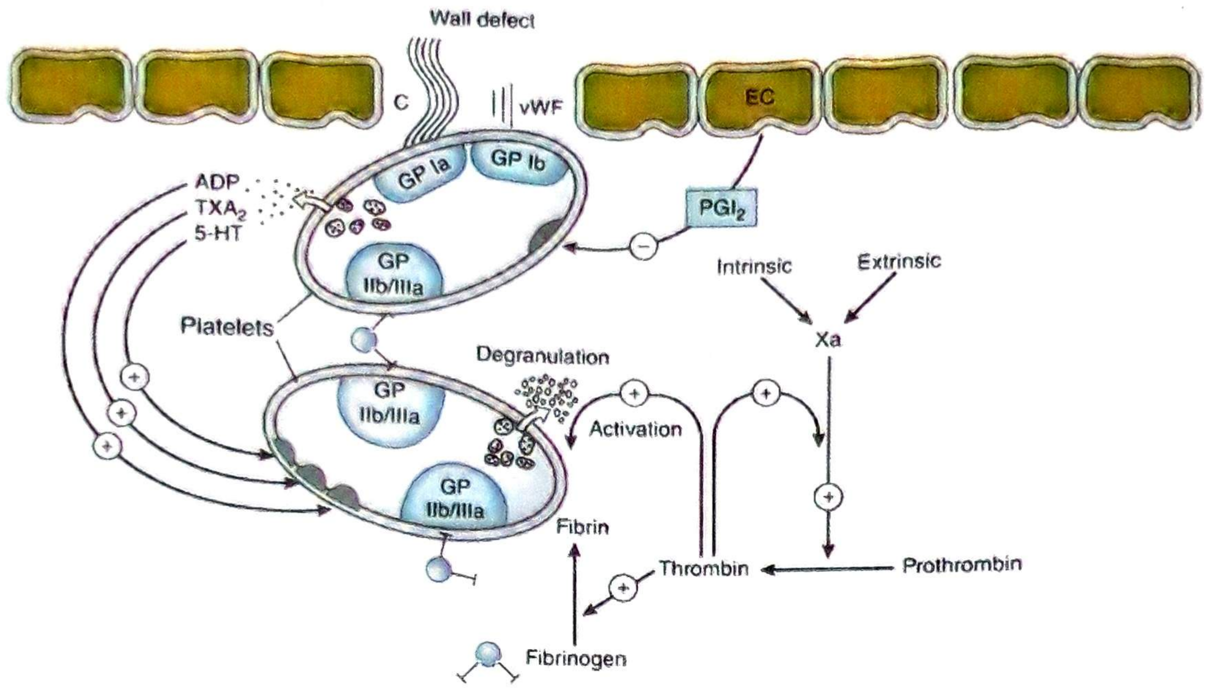
مطالعهٔ موردی

یک زن ۲۵ ساله به دلیل آغاز ناگهانی تنگی نفس و درد پلورتیک به بخش اورژانس مراجعه کرده است. او تا ۲ روز پیش هیچ بیماری خاصی نداشته، تا این که در این زمان متوجه تورم و قرمزی دراندام تحتانی چپ خود می‌شود. تنها داروی مصرفی بیمار قرص جلوگیری از بارداری است. بیمار در سابقهٔ خانوادگی خود، وجود «لخته‌های خون» را در چندین عضو از فامیل مادری خود ذکر می‌کند. معاینهٔ فیزیکی یک زن مضطرب را با علایم حیاتی پایدار نشان می‌دهد.اندام تحتانی چپ به اریتم و ادم دچار شده و حساس به لمس است. پالس اکسی‌متر درصد اشباع اکسیژن خون را در هوای اتاق ۸۷٪ نشان می‌دهد (طبیعی > ۹۰٪). در سونوگرافی یک ترومبوز ورید عمقی دراندام تحتانی چپ مشاهده می‌شود. CT اسکن قفسهٔ سینه وجود آمبولی‌های ریوی را تأیید می‌کند. مطالعات آزمایشگاهی نشان‌دهنده افزایش سطح D-dimer است. کدام درمان حاداندیکاسیون دارد؟ گزینه‌های درمان درازمدت کدام است؟ درمان تا چه زمانی باید ادامه یابد؟ آیا این بیماری باید داروی خوراکی ضدبارداری مصرف کند؟

هموستاز عبارت است از تنظیم دقیق فرایندهای دینامیک مربوط به حفظ سیال بودن خون، ترمیم آسیب عروقی، محدودکردن خونریزی همزمان با پرهیز از انسداد عروقی (ترومبوز) و اختلال در خونرسانی بیش از حد یا ترومبوز نمایانگر هموستاز معیوب می‌باشند. علل شایع هموستاز معیوب عبارتند از نقایص ارثی یا اکتسابی در مکانیسم تشکیل لخته و اثرات ثانویه عفونت یا سرطان. فیبریلاسیون دهلیزی با استاز خون در دهلیزها، تشکیل لخته‌ها، و افزایش خطر وقوع سکته ناشی از انسداد مرتبط است. با توجه به شیوع بالای فیبریلاسیون دهلیزی مزمن، به ویژه در افراد مسن، استفاده از داروهای ضدانعقاد رایج است. راهنمای استفاده از داروهای خوراکی ضدانعقادی (رفرنس January C و همکارانش، نمره‌دهی CHA_2DS_2-VASC را مطالعه کنید). براساس فاکتورهای خطر (نارسایی قلبی احتقانی، افزایش فشارخون، سن، دیابت، سابقه سکته، بیماری‌های عروقی و جنسیت) طراحی شده است.

مکانیسم‌های انعقاد خون

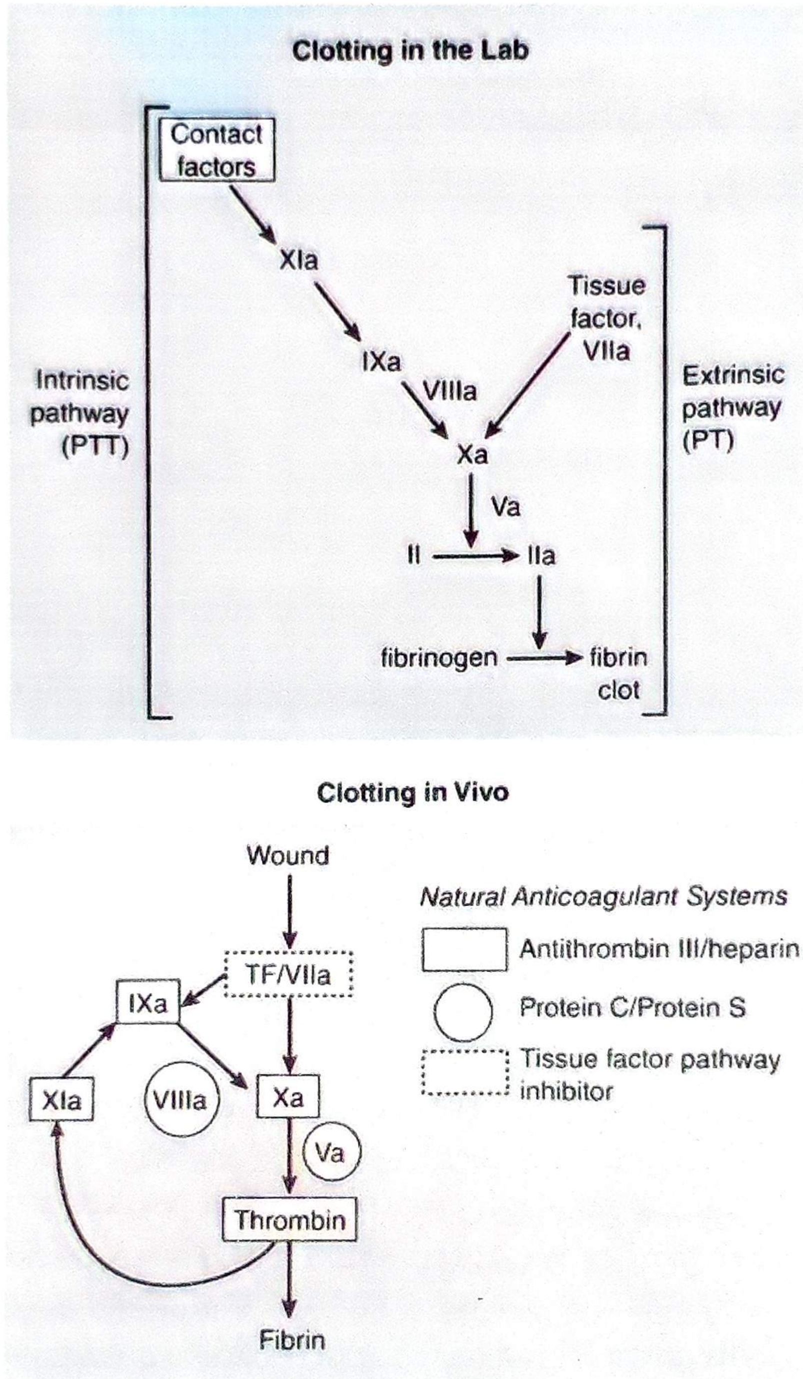
لایه سلول‌های‌اندوتلیال پوشش عروق خونی ماهیت ضدانعقادی داشته و به طور طبیعی پلاکت‌های در گردش و عوامل انعقادی چندان به آن نمی‌چسبند. در صورت آسیب عروقی، لایه سلول‌های‌اندوتلیال به سرعت دچار یک سری تغییرات شده که منجر به ماهیت پیش‌انعقادی بیشتر می‌گردند. آسیب عروقی با نمایان ساختن پروتئین‌های ماتریکس زیراندوتلیوم، نظیر کلاژن و فاکتور فون‌ویلبراند باعث چسبیدن و فعال شدن پلاکت‌ها و ساخت و ترشح مولکول‌های منقبض کننده عروق و مولکول‌هایی که باعث فراخوانی و فعال کردن پلاکت‌ها می‌گردند، می‌شود. بدین ترتیب، **ترومبوکسان** A_2 **(TXA2)** در داخل پلاکت‌ها از اسید آراشیدونیک ساخته می‌شود. مولکول مذکور یک منقبض کننده قدرتمند عروق و فعال کننده پلاکت می‌باشد. محصولاتی که از گرانول‌های پلاکت ترشح می‌شوند عبارتند از **آدنوزین دی فسفات (ADP)** که القاکننده قدرتمند تجمع پلاکت‌ها است، و



شکل ۱-۳۴. تشکیل لخته در ناحیه آسیب دیده دیوارهٔ رگ (EC، سلول‌اندوتلیال) و نقش پلاکت‌ها و عوامل انعقادی. گیرنده‌های غشای پلاکتی عبارت‌اند از گلیکوپروتئین‌های Ia، Ib و IIb/IIIa. گلیکوپروتئین (GP_{Ia}) به کلاژن (C) متصل می‌شود. گلیکوپروتئین (GP_{Ib}) به فاکتور فون‌ویلبراند (vWF) متصل شده و گلیکوپروتئین ($GPI_{Ib/IIIa}$) به فیبرینوژن و سایر ماکرومولکول‌ها اتصال می‌یابد. پروستاسیکلین ضدپلاکتی (GP_{I2}) ازاندوتلیوم آزاد می‌شود. مواد تحریک کننده تجمع پلاکتی که از گرانول‌های پلاکتی آزاد می‌شوند عبارتند از: ADP، ترومبوکسان A_2 (TXA_2) و سروتونین (5-HT). تولید عامل X_a توسط مسیرهای درونی و بیرونی با جزییات در شکل ۲-۳۴ آمده است.

سروتونین (5-HT) که سبب تحریک تجمع پلاکت‌ها است و انقباض عروق می‌شود. فعال شدن پلاکت‌ها با ایجاد تغییر شکل در گیرنده اینتگرین $\alpha_{IIb}\beta_{III}$ (II_b/III_a) و اتصال آن به فیبرینوژن و در نتیجه اتصال متقاطع پلاکت‌های مجاور، باعث تجمع پلاکت‌ها و تشکیل لخته پلاکتی می‌شود (شکل ۱-۳۴). همزمان با این وقایع، آبشار سیستم انعقادی فعال شده و با تشکیل ترومبین و لخته فیبرینی، لخته پلاکتی پایدار می‌گردد (ادامه‌ی متن را ببینید). آگاهی از مکانیسم هموستاز از نظر تشخیص اختلالات خونریزی دهنده اهمیت دارد. بیماران مبتلا به اختلال در تشکیل لخته پلاکتی اولیه (نقص در هموستاز اولیه، نظیر نقص عملکرد پلاکت، بیماری فون‌ویلبراند)، معمولاً به دنبال آسیب مخاطی دچار خونریزی از مخاط (لثه، پوست، قاعدگی‌های شدید) می‌شوند. برعکس، بیماران مبتلا به اختلال در مکانیسم انعقاد خون (هموستاز ثانویه، نظیر هموفیلی A) تمایل به خونریزی از بافت‌های عمقی (مفاصل، عضله، خلف پریتوئن)، اغلب بدون آسیب آشکار دارند و ممکن است خونریزی به صورت پیش‌بینی نشده عود کند.

پلاکت در هموستاز طبیعی و بیماری‌های ترومبوآمبولیک نقش محوری داشته و هدف بسیاری از درمان‌های ارائه شده در این فصل است. لخته‌های غنی از پلاکت (**لخته‌های سفید**) در شریان‌های که فشار بالا است، تشکیل می‌شوند. لخته‌های مسدودکننده شریان با ایجاد ایسکمی دراندام‌ها یا ارگان‌های حیاتی سبب ایجاد بیماری‌های جدی شده و می‌توانند باعث قطع عضو یا نارسایی ارگان‌ها شوند. لخته‌های تشکیل شده در وریدها که از نظر پاتولوژی به نام **لخته‌های قرمز** شناخته می‌شوند، فیبرین بیشتری دارند و حاوی تعداد زیادی گلبول‌های هستند که در دام لخته گیر افتاده‌اند. لخته‌های وریدی عمقی (DVT) باعث درد و تورم شدیدی می‌شوند، اما هراسناک‌ترین عارضه آنها، آمبولی ریه (PE) است. آمبولی ریه زمانی اتفاق می‌افتد که همه یا قسمتی از لخته از محل خود در سیستم وریدهای عمقی کنده شده و به صورت آمبولی از طریق سمت راست قلب وارد گردش خون شریان ریوی شود. انسداد یک شریان بزرگ ریه توسط لخته کنده شده باعث نارسایی سمت راست قلب و مرگ ناگهانی می‌شود. علاوه بر این ایسکمی یا انفارکتوس ریه در قسمت دیستال انسداد روی می‌دهد. آمبولی‌های مذکور معمولاً از قسمت‌های بالای وریدهای عمقی‌اندام‌های تحتانی یا لگن سرچشمه می‌گیرند. اگرچه تمام لخته‌ها مخلوط هستند، هسته پلاکتی، قسمت عمدهٔ لخته شریانی و دنبالهٔ فیبرینی، قسمت عمدهٔ لخته وریدی را تشکیل می‌دهند.



شکل ۲-۳۴. مدلی از انعقاد خون. در حضور فاکتور بافتی (TF)، فاکتور VII تشکیل یک کمپلکس فعال داده (VIIa-TF) که این کمپلکس، فعال شدن فاکتور IX (IXa) را تسریع می‌کند. فاکتور XI فعال شده (XIa) نیز باعث تسریع این واکنش می‌شود. مهارکننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI) اثر کاتالیتیک کمپلکس VIIa-TF را مهار می‌کند. این آبشار، همان طور که مشهود است، در نهایت به تبدیل فیبرینوژن به فیبرین می‌انجامد. فیبرین ترکیب ضروری یک لخته کارآمد (functional) می‌باشد. دو داروی ضدانعقادی، یعنی هپارین و وارفارین (یک ضدانعقاد خوراکی)، اثرات مختلف بسیار دارند. هپارین در خون، مستقیماً فاکتورهای ضدلخته مخصوصاً آنتی ترومبین را فعال می‌کند. آنتی ترومبین فاکتورهایی را که در مستطیل‌ها قرار دارند غیرفعال می‌کند. وارفارین در کبد سنتز و فاکتورهای موجود در دایره‌ها را مهار می‌کند. پروتئین C و S اثرات ضدلخته‌ای خود را با غیرفعال کردن فاکتورهای Va و VIIIa اعمال می‌کنند.

آبشار انعقاد خون

خون با تغییر شکل فیبرینوژن محلول به فیبرین نامحلول، منعقد می‌شود. این تغییر شکل توسط آنزیم ترومبین انجام می‌شود. چندین پروتئین موجود در گردش خون، در یک سری واکنش‌های محدود پروتئولیتیک که به صورت آبشاری انجام می‌شوند، شرکت می‌کنند (شکل ۲-۳۴). در هر مرحله، یک زیموژن فاکتور انعقادی،

جدول ۱-۳۴. فاکتورهای انعقادی خون و داروهای مؤثر بر آنها[1]

جزء یا فاکتور انعقادی	واژه معادل	محل اثر
I	فیبرینوژن	
II	پروترومبین	هپارین، دابیگاتران (II_a)؛ وارفارین (سنتز)
III	ترومبوپلاستین	
IV	کلسیم	
V	پرواکسلرین	
VII	پروکانورتین	وارفارین (سنتز)
VIII	آنتی هموفیلیک فاکتور (AHF)	
IX	فاکتور کریسمس، ترومبوپلاستین پلاسمایی (PTC)	وارفارین (سنتز)
X	فاکتور Stuart-Prower	هپارین، ریواروکسیبان، اپیکسابان، ادوکسابان (Xa)؛ وارفارین (سنتز)
XI	جزء مقدم ترومبوپلاستین پلاسمایی (PTA)	
XII	فاکتور هاگمن	
XIII	فاکتور تثبیت کننده فیبرین	
پروتئین‌های C و S		وارفارین (سنتز)
پلاسمینوژن		آنزیم‌های ترومبولیتیک، آمینوکاپروئیک اسید

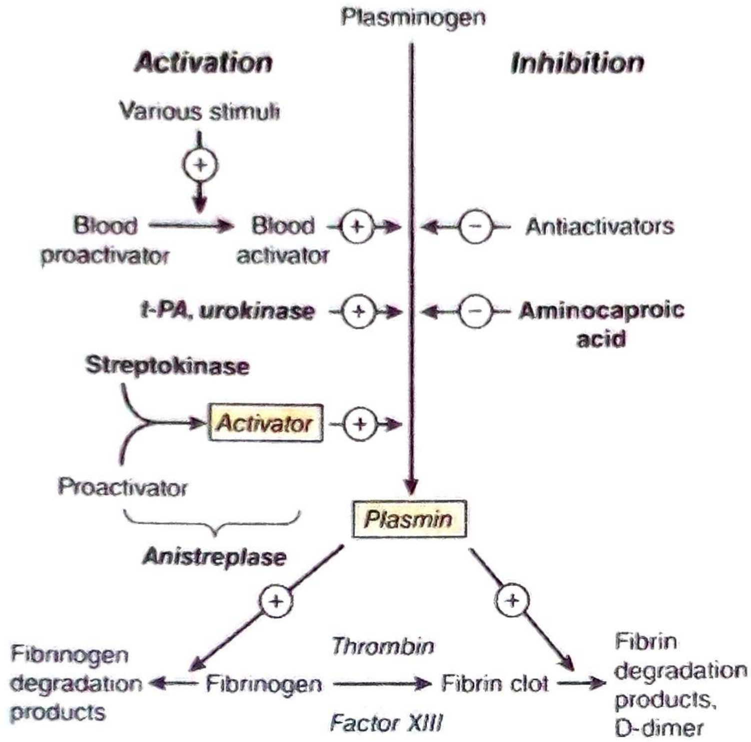
۱. برای جزییات بیشتر به شکل ۲-۳۴ و متن مراجعه کنید.

تحت پروتئولیز محدود قرار گرفته و به یک پروتئاز فعال تبدیل می‌شود (مثلاً فاکتور VII به فاکتور VIIa تبدیل می‌شود). هر فاکتور پروتئاز، فاکتور انعقادی بعدی را فعال می‌نماید، تا این که بالاخره ترومبین (فاکتور IIa) تشکیل می‌شود. چندین مورد از این فاکتورها هدف درمانی دارویی می‌باشند (جدول ۱-۳۴).

ترومبین در هموستاز نقش محوری داشته و وظایف زیادی به عهده درد. در انعقاد خون، ترومبین با شکستن پپتیدهای کوچکی از فیبرینوژن، امکان پلیمریزه شدن فیبرینوژن و تشکیل لخته فیبرینی را فراهم می‌نماید. ضمناً ترومبین با فعال کردن بسیاری از فاکتورهای انعقادی باعث تولید ترومبین بیشتر و فعال کردن فاکتور XIII می‌شود؛ فاکتور XIII ترانس آمینازی است که با ایجاد اتصال متقاطع بین پلیمرهای فیبرین باعث پایداری لخته می‌شود. ترومبین یک فعال کننده قوی پلاکت بوده و میتوژن است. ترومبین همچنین با فعال کردن مسیر پروتئین C باعث اعمال اثرات ضدانعقادی و تضعیف پاسخ انعقادی می‌گردد (شکل ۲-۳۴). بنابراین بدیهی است که پاسخ به آسیب عروقی پدیده پیچیده‌ای بوده و به دقت تنظیم می‌گردد تا این اطمینان را ایجاد نماید که در شرایط طبیعی، ترمیم آسیب عروقی بدون ترومبوز و ایسکمی صورت می‌گیرد؛ به عبارت دیگر، پاسخ، متناسب با آسیب بوده و قابل برگشت است. در نهایت، بازسازی و ترمیم عروق با برگشت به حالت ضدانعقادی سلول‌اندوتلیال در حالت استراحت می‌باشد.

شروع انعقاد خون: کمپلکس فاکتور بافتی ـ VIIa

آغاز کنندهٔ اصلی انعقاد خون در داخل بدن، مسیر فاکتور بافتی (TF) / فاکتور VIIa می‌باشد (شکل ۲-۳۴). فاکتور بافتی یک پروتئین سرتاسر غشایی است که به طور گسترده در خارج از عروق بیان می‌شود، اما در حالت طبیعی به شکل فعال در داخل عروق بیان نمی‌شود. نمایان شدن TF در سطح‌اندوتلیوم صدمه دیده یا در داخل خونی که به خارج از رگ و به داخل بافت تراوش یافته است سبب اتصال TF به فاکتور VIIa می‌شود. کمپلکس TF-VIIa به نوبه خود فاکتورهای IX و X را فعال می‌کند. فاکتور Xa همراه با فاکتور Va، کمپلکس پروترومبیناز را بر روی سطح سلول‌های فعال تشکیل می‌دهند، کمپلکس مذکور تبدیل پروترومبین (فاکتور II) به ترومبین (فاکتور IIa) را تسریع می‌کند. ترومبین نیز به نوبه خود با فعال کردن فاکتورهای انعقادی، عمدتاً فاکتورهای V، VIII و XI، باعث تقویت تشکیل ترومبین می‌شود. تسریع فعالیت فاکتور Xa به وسیله کمپلکس TF-VIIIa، توسط مهارکننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI) تنظیم می‌گردد. بدین ترتیب پس از فعال‌سازی اولیه فاکتور X به Xa توسط TF-VIIa، گسترش بیشتر لخته توسط مکانیسم تقویت فیدبکی ترومبین و از طریق فاکتورهای VIII و IX صورت می‌گیرد (به همین دلیل است که بیماران مبتلا به کمبود فاکتور VIII یا IX- به ترتیب، هموفیلی A، هموفیلی B - دچار خونریزی شدید می‌شوند).



شکل ۳-۳۴. نمای شماتیک سیستم فیبرینولیتیک. پلاسمین آنزیم فعال فیبرینولیتیک می‌باشد. چندین فعال کننده در سمت چپ به صورت پررنگ نشان داده شده‌اند. این فعال کننده‌ها مصارف مفید بالینی دارند. آنیسترپلاز ترکیبی است از استرپتوکیناز و پیش فعال کننده پلاسمینوژن. آمینوکاپروئیک اسید (سمت راست) تبدیل پلاسمینوژن را به پلاسمین مهار کرده و در برخی اختلالات خونریزی دهنده مفید می‌باشد (t-PA، فعال کننده پلاسمینوژن بافتی).

همچنین توجه به این نکته مهم است که مکانیسم انعقاد در داخل بدن به حالت محلول نمی‌باشد، بلکه محدود به *سطوح سلول* فعالی است که فسفولیپیدهای آنیونی نظیر فسفاتیدیل سرین را بیان می‌کنند. کلسیم با ایجاد ارتباط بین فسفولیپیدهای آنیونی و ریشه گاما ـ کربوکسی گلوتامیک اسید فاکتورهای انعقادی این امر را میانجی‌گری می‌کند. همین موضوع پایه و اساس استفاده از شلاته کننده‌های کلسیم نظیر اتیلن‌دی‌آمین‌تترااستیک اسید (EDTA) یا سیترات به منظور جلوگیری از انعقاد خون در لوله‌های آزمایش است.

آنتی ترومبین (AT) یک مولکول ضدانعقادی درونزاد و یکی از اعضای خانواده مهارکننده سرین پروتئاز (سرپین) است؛ آنتی‌ترومبین، سرین پروتئازهای IIa، IXa، Xa، Xia و XIIa را غیرفعال می‌کند. **پروتئین‌های** ضدانعقادی درونزاد *C* و *S* با پروتئولیز دو کوفاکتور Va و VIIIa، آبشار انعقادی را تضعیف می‌کنند. از نقطه نظر تکاملی، جالب است که فاکتورهای V و VIII ساختمان مشابه و هومولوژی قابل ملاحظه‌ای دارند که مطابق با یک ژن اجدادی مشترک می‌باشد؛ به همین ترتیب سرین پروتئازها دارای یک جد مشترک شبه تریپسین هستند. بدین ترتیب، کمپلکس آغازگر TF-VIIa، سرین پروتئاز، و کوفاکتورها هر یک مکانیسم تضعیف‌کنندگی اختصاصی خود را دارند (شکل ۲ـ۳۴). نقایص ضدانعقادی طبیعی منجر به افزایش خطر ترومبوز وریدی می‌شود. شایع‌ترین نقص در سیستم ضدانعقاد طبیعی عبارت است از جهش فاکتور V (فاکتور V لیدین)، که باعث مقاومت در برابر غیرفعال‌سازی توسط پروتئین‌های C و S می‌شود.

فیبرینولیز

فیبرینولیز عبارت است از فرایند هضم فیبرین توسط پروتئاز اختصاصی فیبرین، یعنی پلاسمین. سیستم فیبرینولیتیک از این نظر که در آن، شکل پیش‌ساز سرین پروتئاز پلاسمین، در جریان خون به شکل غیرفعال پلاسمینوژن گردش می‌کند، مشابه سیستم انعقادی است. سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به آسیب، فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA) را ساخته و آزاد می‌کنند؛ t-PA پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کند (شکل ۳ـ۳۴). پلاسمین از طریق هضم پروتئولیتیک فیبرین، لخته خون را بازسازی نموده و گسترش آن را محدود می‌کند.

هم پلاسمینوژن و هم پلاسمین، حوزه‌های پروتئینی تخصص یافته‌ای (kringles) دارند که به لیزین‌های نمایان شده بر روی لخته فیبرینی متصل می‌شوند و باعث تخصصی شدن لخته

فیبرینی متصل می‌شوند و باعث تخصصی شدن لخته در فرآیند فیبرینولیز می‌شوند. باید توجه نمود که این موضوع فقط در *سطوح فیزیولوژیک* t-PA مشاهده می‌شود. اختصاصی بودن لخته در *سطوح فارماکولوژیک* t-PA که از آن در درمان ترومبولیتیک استفاده می‌شود، وجود ندارد و یک حالت لیتیک سیستمیک همراه با افزایش خطر خونریزی به وجود می‌آید. همانند آبشار انعقادی، تنظیم کننده‌های منفی فیبرینولیز وجود دارند: سلول‌های اندوتلیال، مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI) را ساخته و آزاد می‌کنند؛ PAI، t-PA را مهار می‌کند؛ علاوه بر این α_2 آنتی‌پلاسمین با غلظت بالایی در گردش خون وجود دارد و تحت شرایط فیزیولوژیک به سرعت هرگونه پلاسمینی را که متصل به لخته نباشد غیرفعال می‌کند. اما، این سیستم تنظیم کننده، مغلوب دوزهای درمانی فعال کننده‌های پلاسمینوژن می‌شود.

اگر سیستم‌های انعقاد و فیبرینولوژیک به صورت پاتولوژیک فعال شوند، ممکن است سیستم هموستاتیک از کنترل خارج شده و انعقاد منتشر داخل عروقی و خونریزی ایجاد شود. این فرآیند که **انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC)** نامیده می‌شود ممکن است به دنبال آسیب‌های بافتی شدید، سرطان‌های پیشرفته، اورژانس-های بارداری نظیر جفت سرراهی یا باقی ماندن محصولات حاصل از لقاح، یا سپسیس باکتریایی ایجاد شود. درمان DIC عبارت است از کنترل بیماری زمینه‌ای که در صورت عدم امکان کنترل، اغلب کشنده است.

تنظیم سیستم فیبرینولیتیک از نظر درمانی مفید است. افزایش فیبرینولویز درمان مؤثری در بیماری ترومبوتیک است. **فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی**، **اوروکیناز** و **استرپتوکیناز** همگی سیستم فیبرینولیتیک را فعال می‌کنند (شکل ۳ـ۳۴). برعکس، کاهش فیبرینولیز از لخته در برابر لیز محافظت نموده و خونریزی ناشی از نارسایی هموستاتیک را کاهش می‌دهد. **آمینوکاپروییک اسید** یک مهارکننده بالینی مفید در مهار فیبرینولیز است. هپارین و داروهای ضدانعقادی خوراکی تأثیری بر مکانیسم فیبرینولیز ندارند.

■ فارماکولوژی پایه داروهای ضدانعقاد

داروی ضدانعقاد ایده‌آل، دارویی است که از ایجاد لخته پاتولوژیک جلوگیری نموده و آسیب ناشی از خونرسانی مجدد را محدود کند، داروی مذکور امکان پاسخ طبیعی به آسیب عروقی را فراهم نموده و خونریزی را محدود می‌نماید. از نظر تئوریک، این امر با حفظ مرحله شروع مکانیسم لخته توسط TF-VIIa و تضعیف مرحله ثانویه گسترش لخته توسط مسیر داخلی محقق می‌گردد. تاکنون چنین دارویی ساخته نشده است؛ تمام داروهای ضدانعقادی و فیبرینولیتیک با افزایش خطر خونریزی به عنوان عارضه اصلی سمیت خود، همراه هستند.

مهارکننده‌های غیرمستقیم ترومبین

مهارکننده‌های غیرمستقیم ترومبین به آن علت چنین نامیده شده‌اند که اثر آنتی‌ترومبوتیک آنها از طریق تعامل آنها با یک پروتئین مجزا به نام آنتی ترومبین اعمال می‌شود. **هپارین شکسته نشده** (UFH)، که **هپارین دارای وزن مولکولی بالا (HMW)** و **هپارین دارای وزن مولکولی پایین (LMW)** نیز نامیده می‌شوند و همچنین پنتاساکارید صناعی **فونداپارینوکس**، به آنتی ترومبین متصل شده و غیرفعال کردن فاکتور Xa توسط آن را افزایش می‌دهند (شکل ۴ـ۳۴). UFH و به میزان کمتری LMWH نیز غیرفعال‌سازی ترومبین (IIa) توسط آنتی ترومبین را افزایش می‌دهد.

هپارین

ساختمان شیمیایی و مکانیسم عمل

هپارین یک مخلوط ناهمگن از موکوپلی‌ساکاریدهای سولفاته است که به سطوح‌اندوتلیال و انواعی از پروتئین‌های پلاسما می‌چسبد. فعالیت بیولوژیک هپارین متکی به یک مهارکنندهٔ پروتئازاندوژن به نام **آنتی‌ترومبین** می‌باشد. آنتی‌ترومبین پروتئازهای فاکتور انعقادی و بخصوص ترومبین (IIa)، IXa و Xa را از طریق تشکیل کمپلکس‌های پایدار با نسبت مولی برابر با آنها مهار می‌کند. در غیاب هپارین، این واکنش‌ها کند هستند و در حضور آن ۱۰۰۰ برابر تسریع می‌گردند. در فرآورده‌های تجاری هپارین، تنها یک سوم مولکول‌ها اثر تسریع کننده و در نتیجه ضدانعقادی دارند، زیرا مابقی فاقد پنتاساکارید منحصر به فرد مورد نیاز برای اتصال قوی به آنتی ترومبین هستند. مولکول‌های فعال هپارین محکم به آنتی ترومبین چسبیده و باعث تغییر ساختاری در این مهارکننده می‌شوند. این تغییر ساختاری موجب می‌شود که موضع فعال آنتی ترومبین نمایان شده و به راحتی با پروتئازها که اشکال فعال فاکتورهای انعقادی هستند، وارد واکنش شود. هپارین بدون آن که مصرف شود، واکنش آنتی‌ترومبین پروتئاز را کاتالیز می‌کند. هنگامی که کمپلکس آنتی‌ترومبین ـ پروتئاز تشکیل شد، هپارین بدون تغییر برای اتصال به آنتی ترومبین جدید آزاد می‌شود.

محل اتصال هپارین شکسته نشده تجاری به آنتی‌ترومبین، شامل واحدهای تکرارشوندهٔ دی‌ساکارید سولفاته شامل D-گلوکوزامین ـ L ـ ایدورونیک اسید و D ـ گلوکوزامین ـ D ـ گلوکورونیک اسید است. قطعات با وزن مولکولی بالای هپارین (HMW) با قابلیت ترکیب زیاد برای آنتی‌ترومبین، به طور بارزی

انعقاد خون را از طریق مهار هر ۳ فاکتور و بخصوص ترومبین و فاکتور Xa مهار می‌کند. هپارین شکسته نشده وزن مولکولی در محدوده ۵۰۰۰۰ ـ ۳۰۰۰۰ دارد. در مقابل، قطعات دارای وزن مولکولیو پایین با زنجیرهٔ کوتاه‌تر هپارین فاکتور X فعال شده را مهار می‌کنند اما نسبت به HMW بر روی ترومبین تأثیر کمتری دارند. با این وجود، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که هپارین‌های دارای وزن مولکولی پایین از قبیل **انوکساپارین، دالتپارین،** و **تینزاپارین** در چندین وضعیت ترومبوآمبولیک مؤثرند. هپارین‌های LMW (در مقایسه با UFH) تأثیرگذاری یکسانی دارند، و وقتی که به صورت زیرجلدی تزریق شوند، فراهم‌زیستی بالاتری دارند؛ همچنین نیاز به تکرار دوز در هپارین‌های LMW کمتر بوده و یک یا دو بار در روز کافی خواهد بود.

USP هپارین با واحد دوز استاندارد بین‌المللی WHO (IS) متعادل شده است. انوکساپارین نیز از همان منابع هپارین معمولی به دست می‌آید ولی دوز آن برحسب میلی‌گرم می‌باشد. دوز فونداپارینکوس نیز برحسب میلی‌گرم است. از طرف دیگر دالتپارین، تینزاپارین، و داناپاروئید (یک هپارانوئید LMW که حاوی هپاران سولفات، درماتان سولفات و کندروئیتین سولفات) برحسب تعداد واحد آنتی فاکتور Xa محاسبه می‌شوند.

کنترل اثرات هپارین

کنترل دقیق **aPTT**[1] یا **PTT** در بیماران تحت درمان با هپارین شکسته نشده (UFH) ضروری است. سطوح UFH برحسب تیتراسیون پروتامین (طیف درمانی ۰/۴ ـ ۰/۲ واحد در میلی‌لیتر) یا آنتی Xa (طیف درمانی ۰/۷ـ۰/۳ واحد در میلی‌لیتر) محاسبه می‌شوند. در صورتی که کارکرد کلیه‌ها طبیعی باشد، با تجویز دوز هپارین‌های LMW براساس وزن، می‌توان فارماکوکینتیک و سطوح پلاسمایی دارو را پیش‌بینی کرد. لذا عموماً نیازی به تعیین سطح هپارین LMW نخواهد بود، مگر در نارسایی کلیه، چاقی و بارداری. سطح هپارین LMW برحسب واحد آنتی Xa سنجیده شده و حداکثر سطح درمانی جهت تجویز دوبار در روز، انوکساپارین، ۰/۵ـ۱ واحد در میلی لیتر است که ۴ ساعت پس از تجویزاندازه‌گیری می‌شوند. سطوح درمانی برای تجویز یک بار در روز تقریباً ۱/۵ واحد در میلی‌لیتر می‌باشند.

سمیت

الف) خونریزی و عوارض متفرقه

عارضه اصلی هپارین خونریزی است. این عارضه با انتخاب دقیق بیمار و کنترل دقیق میزان هپارین قابل پیشگیری است. زنان مسن و بیماران مبتلا به نارسایی کلیه استعداد بیشتری برای خونریزی دارند. هپارین منشأ حیوانی داشته و در مبتلایان به آلرژی باید با دقت مصرف گردد. افزایش ریزش مو و طاسی برگشت‌پذیر در مصرف هپارین گزارش شده است. درمان طولانی مدت با هپارین همراه با استئوپوروز و شکستگی خود به خود است. هپارین با تأثیر روی آزادسازی لیپوپروتئین لیپاز از بافت‌ها، باعث تسریع پاک شدن چربی خون پس از صرف غذا می‌شود. درمان درازمدت موجب کمبود مینرالوکورتیکوئیدها می‌گردد.

ب) ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) یک وضعیت پیش‌انعقادی سیستمیک است که در ۴ـ۱٪ افرادی که حداقل به مدت ۷ روز تحت درمان با UFH بوده‌اند، رخ می‌دهد. بیمارانی که جراحی شده‌اند، در معرض بیشتری خطر قرار دارند. میزان بروز HIT در اطفال بستری در بخش‌های غیر از بخش مراقبت‌های ویژه، کمتر و در زنان باردار نسبتاً نادر است. خطر HIT ممکن است در افراد تحت درمان با UFH با منشاء گاوی در مقایسه با هپارین خوکی، بیشتر و در افرادی که فقط تحت درمان با LMWH هستند، کمتر باشد.

میزان مرگ و میر عوارض در HIT مربوط است به وقایع ترومبوتیک، ترومبوز وریدی بیشترین شیوع را داشته ولی انسداد شریان‌های محیطی و مرکزی ناشایع نمی‌باشند. در صورت وجود کاتتر جاگذاری شده، خطر ترومبوز در آن‌اندام افزایش می‌یابد. نکروز پوستی گزارش شده است، به ویژه در افراد تحت درمان با وارفارین و در غیاب مهارکننده مستقیم ترومبین، که دلیل آن احتمالاً تخلیه پروتئین C (فاکتور ضدانعقادی وابسته به ویتامین K) می‌باشد که در حضور مقادیر زیاد پروتئین‌های پیش‌انعقادی و وضعیت بیش انعقادی فعال رخ می‌دهد.

نکات زیر را باید در تمام بیمارانی که هپارین دریافت می‌کنند مدنظر قرار داد: شمارش پلاکتی باید به طور مکرر انجام شود؛ وقوع ترومبوسیتوپنی در فاصله زمانی مطابق با ایجاد پاسخ ایمنی به هپارین را باید مشکوک به HIT در نظر گرفت؛ وقوع هرگونه لخته جدید در بیماری که تحت درمان با هپارین است باید شک به HIT را برانگیزد. بیمارانی که دچار HIT می‌شوند با قطع مصرف هپارین و تجویز یک مهارکننده مستقیم ترومبین درمان می‌شوند.

موارد منع مصرف

هپارین در بیماران دچار HIT، بیماران مبتلا به حساسیت دارویی، خونریزی فعال، هموفیلی، ترومبوسیتوپنی شدید، پورپورا، فشارخون شدید، خونریزی داخل جمجمه،اندوکاردیت عفونی، سل فعال، ضایعه زخم کننده لوله گوارشی، تهدید به سقط، کارسینوم احشایی

1. Activated partial thromboplastin time

یا بیماری پیشرفتهٔ کبدی یا کلیوی ممنوع است. هپارین نباید در بیمارانی که به تازگی عمل جراحی مغز، نخاع یا چشم داشته‌اند، مصرف شود؛ همچنین مصرف هپارین در بیمارانی که تحت پونکسیون مایع نخاعی و بی‌حسی منطقه‌ای قرار می‌گیرند، ممنوع است. هپارین در زنان حامله علی‌رغم عدم عبور از جفت تنها باید هنگامی مصرف شود که به وضوح نیاز به آن وجود داشته باشد.

تجویز و مقدار مصرف

اندیسکاسیون‌های مصرف هپارین در بخش فارماکولوژی بالینی شرح داده شده است. از غلظت‌های پلاسمایی ۰/۲ تا ۰/۴ واحد در میلی‌لیتر (برحسب تیتراسیون پروتامین) یا ۰/۳ تا ۰/۷ واحد در میلی‌لیتر (برحسب واحد آنتی Xa) برای درمان ترومبوآمبولی وریدی استفاده می‌شود. این غلظت معمولاً PTT را به ۱/۵ تا ۲/۵ برابر سطح پایه می‌رساند. با این حال، استفاده از PTT برای پایش هپارین مشکل‌ساز است. در زمان پایش هپارین هیچ معیاری برای استانداردسازی PTT در دسترس نیست (برخلاف PT و INR). به ازای هر مقدار مشخص از هپارین، در صورتی که از معرف / دستگاه متفاوتی استفاده شود، PTT به دست آمده که به ثانیه بیان می‌شود متفاوت خواهد بود. لذا اگر PTT برای پایش به کار رود، آزمایشگاه باید CT [1] را گزارش کند که مرتبط با طیف درمانی تیتر پروتامین یا فعالیت ضد Xa است.

به علاوه، برخی بیماران به یکی از دلایل زیر PTT پایهٔ طولانی دارند: کمبود یا مهارکننده‌های فاکتور (که می‌تواند خطر خونریزی را افزایش دهد) یا مادهٔ ضدانعقاد لوپوسی (که با خطر خونریزی همراه نیست، بلکه ممکن است خطر ترومبوز را افزایش دهد). استفاده از PTT برای ارزیابی تأثیر هپارین در چنین بیمارانی بسیار دشوار است. یک روش دیگر، استفاده از فعالیت ضد Xa برای ارزیابی غلظت هپارین است که امروز به طور گسترده در دستگاه‌های اتوماتیک‌اندازه‌گیری انعقاد در دسترس می‌باشد. این روشی دقیق‌تر برای‌اندازه‌گیری غلظت هپارین است؛ با این حال، این روش (برخلاف PTT) نمی‌تواند برای ارزیابی کلی مسیر داخلی به کار رود.

راهبرد زیر پیشنهاد می‌شود: قبل از آغاز هر نوع درمان ضدانعقاد، سلامت دستگاه انعقادی بیمار باید با استفاده از یک شرح حال دقیق دربارهٔ سابقهٔ حوادث خونریزی دهنده واندازه‌گیری PT و PTT پایه ارزیابی شود. اگر CT طولانی وجود داشته باشد، علت آن (کمبود یا مهارکننده) باید قبل از آغاز درمان مشخص گردد و اهداف درمان براساس ارزیابی خطر ـ فایده تعیین شود. در بیماران پرخطر،اندازه‌گیری همزمان PTT و فعالیت ضد Xa ممکن است مفید است. اگر قرار است از تجویز هپارین به روش متناوب استفاده شود، aPTT یا فعالیت ضد Xa باید ۶ ساعت بعد از تجویزاندازه‌گیری شود تا aPTT به ۲ تا ۲/۵ برابر مقدار پایه برسد. با این حال، درمان با هپارین LMW در چنین موردی ترجیح داده می‌شود، زیرا در اکثر بیماران به پایش نیاز ندارد.

تجویز ممتد داخل وریدی هپارین از طریق پمپ انفوزیون انجام می‌گیرد. پس از تزریق یک جای U/kg ۱۰۰ـ۸۰، انفوزیون ممتد حدود U/kg/h ۲۲ـ۱۵ برای نگه داشتن فعالیت ضد Xa در حدود ۰/۷ـ۰/۳ واحد در میلی‌لیتر لازم است. تجویز زیرجلدی هپارین به عنوان یک روش پیشگیری با دوز پایین، به وسیله تزریق ۵۰۰۰ واحد هر ۸ تا ۱۲ ساعت انجام می‌شود. هرگز نباید هپارین را داخل عضلانی تجویز نمود، زیرا خطر تشکیل هماتوم در محل تزریق وجود دارد.

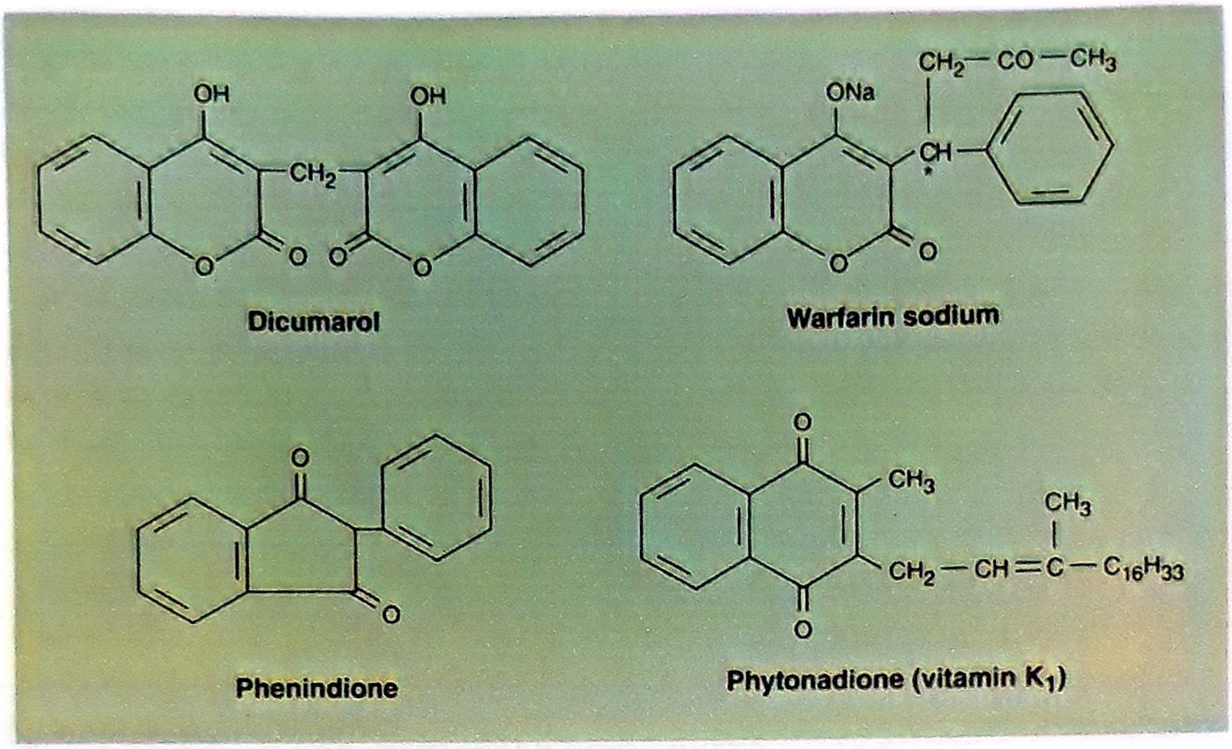
انوکساپارین با دوز ۳۰mg دوبار در روز یا ۴۰mg یک بار در روز جهت پیشگیری تجویز می‌شود. دوز تام درمان با انوکساپارین ۱mg/kg هر ۱۲ ساعت از راه زیرجلدی است. این میزان معادل با ۰/۵ـ۱ واحد بر میلی‌لیتر برحسب آنتی Xa می‌باشد. بیماران انتخاب شده ممکن است با ۱/۵mg/kg انوکساپارین یک بار در روز از آنتی Xa درمان شوند؛ در این بیماران، هدف رساندن سطح آنتی Xa به ۱/۵ واحد بر میلی‌لیتر است. دوز پیشگیری کننده دالتپارین ۵۰۰۰ واحد زیرجلدی یک بار در روز است؛ دوز درمانی آن برای بیماری وریدی ۲۰۰units/kg یک بار در روز و برای سندرم کرونری حاد ۱۲۰units/kg هر ۱۲ ساعت می‌باشد. مصرف هپارین‌های LMW در مبتلایان به نارسایی کلیه یا افرادی با وزن بیش از ۱۵۰ کیلوگرم باید با احتیاط صورت گیرد.اندازه‌گیری سطح آنتی Xa به عنوان راهنمای دوز در این افراد مفید است.

مولکول پنتاساکارید صناعی **فونداپارینوکس** با میل ترکیبی بالایی به همراه فعالیت بسیار اختصاصی به آنتی‌ترومبین متصل می‌شود و موجب غیرفعال شدن مؤثر فاکتور Xa می‌گردد. نیمه‌ی عمر فونداپارینوکس طولانی بوده و ۱۵ ساعت است که تجویز آن به صورت یک بار در روز و از طریق زیرجلدی را امکان‌پذیر می‌سازد. فونداپارینوکس در پیشگیری و درمان ترومبو آمبولی وریدی مؤثر است و به نظر می‌رسد در اکثر افراد با آنتی‌بادی‌های پاتولوژیک ضد HIT واکنش متقاطع نداشته باشد.

خنثی سازی اثر هپارین

فعالیت ضدانعقادی بیش از حد هپارین با قطع مصرف آن درمان می‌شود. اگر خونریزی اتفاق افتد، تجویز آنتاگونیست اختصاصی نظیر **پروتامین سولفات** لازم است. پروتامین یک پپتید بازی قوی با بار مثبت است که به عنوان یک جفت یونی به هپارین که دارای بار منفی است، متصل شده و کمپلکس پایداری تشکیل می‌دهد که فاقد فعالیت ضدانعقادی است. برای هر ۱۰۰ واحد هپارین

1. Clotting time



شکل ۵-۳۴. ساختمان فرمولی چند داروی ضدانعقادی خوراکی و همچنین ویتامین K، اتم کربن وارفارین که با ستاره نشانه‌گذاری شده است یک مرکز غیرقرینه می‌باشد.

باقیمانده در بدن بیمار، ۱mg پروتامین سولفات به صورت داخل وریدی لازم است. مقدار انفوزیون نباید از ۵۰mg در هر ۱۰ دقیقه تجاوز نماید. پروتامین نباید بیش ازاندازه تجویز شود، زیرا خودش اثرات ضدانعقادی دارد. خنثی سازی هپارین LMW به وسیله پروتامین، ناکامل است. مطالعات معدودی نشان داده‌اند که ۱mg پروتامین سولفات می‌تواند ۱mg انوکساپارین را به طور نسبی خنثی کند. پروتامین فعالیت فونداپارینوکس را خنثی نمی‌نماید. مقدار اضافی داناپروئید را می‌توان با پلاسمافرز خنثی کرد.

وارفارین و دیگر ضدانعقادهای کومارینی ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

استفاده بالینی ضدانعقادی‌های کومارینی را می‌توان به کشف یک ماده‌ی ضدانعقادی در شبدر شیرین فاسد شده مربوط دانست که موجب یک بیماری خونریزی دهنده در گاوها می‌شد. به درخواست دامداران محلی، یک شیمی‌دان در دانشگاه ویسکانسین ماده‌ی سمی این علوفه‌ها با نام بیس‌هیدروکسی کومارین را شناسایی کرد. یکی از مشتقات صناعی این ماده به نام دیکومارول و داروهای مشابه آن که وارفارین[1] شناخته شده‌ترین آنهاست (شکل ۵-۳۴)، در ابتدا به عنوان جونده‌کش به کار می‌رفتند. در دهه‌ی ۵۰ میلادی وارفارین یا نام تجاری کومادین به عنوان یک ماده ضدانعقادی در انسان معرفی شد. وارفارین یکی از شایع‌ترین داروهای تجویز شده است.

وارفارین عموماً به صورت نمک سدیم مصرف می‌شود و در صورت مصرف خوراکی فراهم زیستی آن ۱۰۰٪ است. بیش از ۹۹٪ وارفارین راسمیک به آلبومین پلاسما متصل می‌گردد؛ همین مسئله می‌تواند علت حجم توزیع کم دارو (فضای آلبومینی)، نیمه عمر پلاسمایی طولانی (۳۶ ساعت) و عدم ترشح داروی تغییر نکرده از ادرار باشد. وارفارینی که مورد استفاده بالینی قرار می‌گیرد، یک مخلوط راسمیک با مقادیر مساوی از دو ایزومر نوری می‌باشد. وارفارین *S* چپ‌گرد چهار بار قوی‌تر از وارفارین *R* راست‌گرد است. این موضوع به درک ماهیت انتخابی ایزومر فضایی تداخل‌های دارویی مختلف وارفارین، کمک می‌کند.

مکانیسم عمل

ضدانعقادهای کومارینی، گاما - کربوکسیلاسیون چندین ریشهٔ گلوتامات در پروترومبین و فاکتورهای VII، IX، X و همچنین پروتئین C و S (ضدانعقادهای‌اندوژن) را مهار می‌کنند (شکل ۲-۳۴ و جدول ۱-۳۴). این مهار منجر به تشکیل مولکول‌های ناکاملی می‌شود که از نظر انعقادی فعال نیستند. این کربوکسیلاسیون پروتئینی با اکسیداسیون ویتامین K همراه است. ویتامین K برای فعال شدن دوباره باید احیا شود. وارفارین مانع احیاء اپوکسید ویتامین K به فرم فعال هیدروکینونی آن می‌شوند (شکل ۶-۳۴).

1. Wisconsin Alumni Research Foundation whith "arine" from coumarine added

جهش در ژن‌های آنزیم ویتامین K اپوکسید ردوکتاز (*VKORC1*)، ممکن است منجر به مقاومت ژنتیکی به وارفارین در انسان و جوندگان شود.

در شروع اثر وارفارین ۸ تا ۱۲ ساعت تأخیر وجود دارد. اثر ضدانعقادی آن حاصل تعادل بین مهار نسبی سنتز و عدم تغییر در تخریب چهار عامل انعقادی وابسته به ویتامین K است. مهار انعقاد توسط وارفارین به سرعت تخریب فاکتورها در گردش خون بستگی دارد. نیمه عمر فاکتورهای VII، IX، X و II به ترتیب عبارتند از ۶، ۲۴، ۴۰ و ۶۰ ساعت است. نیمه عمر پروتئین C همانند فاکتور VIIa کوتاه است. بنابراین تأثیر فوری وارفارین تخلیه‌ی فاکتور VII و پروتئین C که به ترتیب نقش انعقادی و ضدانعقادی دارند، است؛ این موضوع سبب بروز یک وضعیت گذرای افزایش انعقادی که نیمه عمر طولانی‌تری دارند تا حدودی باقی می‌ماند در حالی که پروتئین C تخلیه شده است (ادامه مطلب را ببینید). به همین دلیل در کسانی که حالت افزایش انعقاد فعال دارند مانند موارد DVT حاد، یا PE، UFH یا LMW همیشه برای دستیابی فوری به حالت ضدانعقادی از هپارین استفاده می‌شود؛ استفاده از هپارین تا زمانی که وارفارین موجب تخلیه‌ی عوامل انعقادی لخته‌ساز شود، ادامه می‌یابد. معمولاً مدت زمان استفاده‌ی هم‌زمان این دو دارو ۷ـ۵ روز است.

سمیت

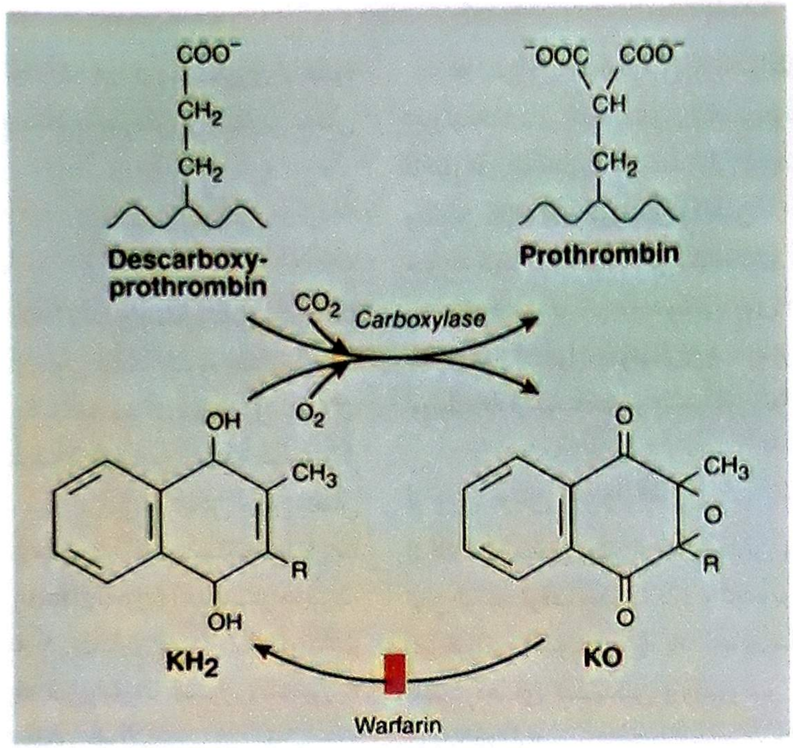
وارفارین از جفت به راحتی عبور کرده و قادر است باعث اختلالات خونریزی دهنده در جنین گردد. از طرفی، پروتئین‌های جنینی حاوی ریشه‌های گاماکربوکسی گلوتامات که در استخوان و خون یافت می‌شوند، تحت تأثیر وارفارین قرار می‌گیرند. این دارو می‌تواند موجب ناهنجاری شدید مادرزادی به صورت تشکیل غیرطبیعی استخوان در جنین شود. لذا در طی حاملگی نباید هرگز از وارفارین استفاده نمود. نکروز جلدی با کاهش فعالیت پروتئین C گاهی در طی اولین هفته درمان در مبتلایان به کمبود ارثی پروتئین C اتفاق می‌افتد. به ندرت همین فرایند باعث انفارکتوس پستان، بافت چربی، روده واندام‌ها می‌شود. ضایعهٔ پاتولوژیک همراه با انفارکتوس خونریزی دهنده، ترومبوز وریدی است که مطابق با حالت افزایش انعقادی ناشی از تخلیه‌ی ویتامین C توسط وارفارین می‌باشد.

نحوهٔ تجویز و مقدار مصرف دارو

درمان با وارفارین باید با دوزهای کم روزانه ۱۰mg–۵ شروع شود. تنظیم ابتدایی زمان پروترومبین حدود ۱ هفته به طول می‌انجامد که معمولاً براساس آن دوز نگهدارنده ۷mg–۵ در روز تجویز می‌گردد. زمان **پروترومبین (PT)** باید آن قدر طولانی شود که نشان دهنده ۲۵٪ فعالیت انعقادی طبیعی باشد و برای درمان طولانی مدت در همین حد حفظ شود. اگر فعالیت انعقادی طبیعی باشد و برای درمان طولانی مدت در همین حد حفظ شود. اگر فعالیت انعقادی کمتر از ۲۰٪ باشد، مقدار وارفارین را می‌بایست کاهش داده یا آن را قطع کرد تا فعالیت به بالای ۲۰٪ برسد. پلی‌مورفیسم ارثی در *2CYP2C9* و VKORC1 تأثیر قابل توجهی بر دوز وارفارین دارد. با این حال در دو مورد از سه کارآزمایی تصادفی شده، به کارگیری الگوریتم‌هایی که اطلاعات ژنتیکی برای تعیین دوز وارفارین بهره می‌برند، مزیتی بر استفاده از الگوریتم‌های بالینی استاندارد نداشته است (فصل ۵ را ببینید).

طیف درمانی داروهای ضدانعقادی خوراکی بر حسب نسبت طبیعی شده بین‌المللی (INR) تعریف می‌شود. INR عبارت است از نسبت زمان پروترومبین (زمان پروترومبین بیمار تقسیم بر متوسط زمان پروترومبین طبیعی در آزمایشگاه)، در حالی که ISI به شاخص حساسیت بین‌المللی اشاره می‌کند و به معرف‌ها و تجهیزات اختصاصی استفاده شده بستگی دارد. ISI، زمان پروترومبین اندازه‌گیری شده را به ترومبوپلاستین استاندارد مرجع WHO مرتبط می‌کند؛ بدین ترتیب زمان‌های پروترومبینی که در تجهیزات کالیبره متفاوت با معرف‌های ترومبوپلاستین گوناگون انجام شده‌اند باید INR یکسانی را برای نمونه آزمایش شده ارائه دهند. برای اکثر معرف‌ها و تجهیزاتی که در حال حاضر از آنها استفاده می‌شود، مقدار ISI تقریباً ۱ می‌باشد که INR را به نسبت PT بیمار به میانگین PT طبیعی متوسط تبدیل می‌کند. INR توصیه شده برای پیشگیری و درمان بیماری ترومبوتیک ۳ـ۲ است. INR توصیه شده در بیماران با برخی انواع دریچه‌های مصنوعی قلب (مثل دیسک‌های tilting) یا سایر بیماری‌های طبی که خطر وقایع ترومبوتیک را افزایش می‌دهند، ۳/۵ـ۲/۵ است. در حالی که در بیماری‌های کبدی و سایر اختلالات، از طریق طولانی شدن INR به طور گسترده به عنوان شاخصی از سلامت مستقیم انعقادی استفاده می‌شود، اما استفاده از این شاخص تنها در بیمارانی که وضعیت پایداری داشته و تحت درمان طولانی مدت با وارفارین قرار دارند، تأیید شده است.

گاهی اوقات بیماران به وارفارین مقاومت نشان می‌دهند که به صورت پیشرفت یا عود ترومبوز هم‌زمان با مصرف دوزهای درمانی وارفارین تعریف می‌شود. در این افراد ممکن است مقدار INR هدف افزایش یابد (که با خطر خونریزی همراه است) یا از اشکال جایگزین داروهای ضدانعقادی استفاده شود (مثلاً تزریق روزانه LMWH با مصرف یکی از ضدانعقادهای خوراکی جدید) مقاومت به وارفارین بیشتر از همه در افراد مبتلا به سرطان‌های پیشرفته، معمولاً با منشاء گوارشی (سندرم تروسو) مشاهده می‌شود. مطالعه



شکل ۶-۳۶. چرخه ویتامین K - تغییرات متابولیک ویتامین K همراه با تولید فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K، ویتامین K_1 و K_2 احیاء شده و به فرم فعال هیدروکینون (KH_2) تبدیل می‌شوند. اکسیداسیون ویتامین K به فرم اپوکسید (KO) با کربوکسیلاسیون پروترومبین توسط آنزیم کربوکسیلاز جفت شده است. فعال شدن مجدد اپوکسید ویتامین K مرحله‌ای است که به وارفارین حساس می‌باشد. ریشه R روی مولکول ویتامین K نشانه زنجیره جانبی ۲۰ کربنی فیتیل در ویتامین K1 و یک زنجیره جانبی ۳۰ تا ۶۵ کربنی پلی‌پرنیل در ویتامین K_2 می‌باشد.

جدول ۲-۳۴. تداخلات فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک داروها و بیماری‌های مختلف با داروهای ضدانعقاد خوراکی

موجب افزایش زمان پروترومبین می‌شوند	موجب کاهش زمان پروترومبین می‌شوند
فارماکوکینتیک	**فارماکوکینتیک**
آمیودارون	باربیتورات‌ها
سایمتیدین	کلسیترامین
دی‌سولفیرم	ریفامپین
فلوکونازول[1]	
مترونیدازول[1]	
فنیل بوتازون[1]	
سولفین پیرازون[1]	**فارماکودینامیک**
تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول	**داروها**
فارماکودینامیک	دیورتیک‌ها
داروها	ویتامین K
آسپیرین (دوزهای بالا)	
سفالوسپورین‌های نسل سوم	
هپارین، آرگاتروبان، دابیگاتران، ریواروکسابان، اپیکسابان	**بیماری‌ها**
بیماری‌ها	مقاومت ارثی
بیماری‌های کبدی	هیپوتیروئیدی
هیپرتیروئیدی	

۱. از نظر شکل فضایی، به صورت انتخابی متابولیسم اکسیداتیو ایزومر S- وارفارین را مهار می‌کند.

اخیراً انجام شده، برتری LMWH را در پیشگیری از عود ترومبوآمبولی وریدی در بیماران مبتلا به سرطان بر وارفارین نشان داد.

تداخل دارویی

ضدانعقادهای کومارینی اغلب با داروها و بیماری‌های مختلف تداخل دارند. این تداخل‌ها را می‌توان به دو گروه عمدهٔ اثرات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک تقسیم کرد (جدول ۲–۳۴). مکانیسم‌های تداخل فارماکوکینتیک با وارفارین عمدتاً عبارتند از القای آنزیم P450 CYP2C9، مهار آنزیمی و کاهش میزان اتصال به پروتئین‌های پلاسما. مکانیسم‌های فارماکودینامیک تداخل با وارفارین عبارتند از هم‌افزایی (synergism) (هموستاز معیوب، کاهش تولید فاکتور انعقادی، مثلاً در بیماری کبدی)، آنتاگونیسم رقابتی (ویتامین K) و تغییر چرخه فیزیولوژیک کنترل ویتامین K (مقاومت ارثی به داروهای ضدانعقادی خوراکی).

جدی‌ترین تداخل‌ها با وارفارین شامل افزایش اثر ضدانعقادی و خطر خونریزی می‌باشند. خطرناک‌ترین این واکنش‌ها، واکنش‌های فارماکوکینتیک با پیرازولون‌ها، فنیل بوتازون و سولفین پیرازون است. این داروها نه تنها کاهش پروترومبین را تشدید می‌نمایند بلکه عمل پلاکت را مختل کرده و ممکن است باعث بیماری زخم پپتیک شوند (فصل ۳۶). مکانیسم تداخل هیپوپروترومبینمیک این داروها به این صورت است که به صورت انتخابی از نظر فضایی (stereoselective) اکسیداسیون وارفارین S (که ایزومر قوی‌تر است) را مهار می‌کنند و وارفارین متصل به آلبومین را جدا کرده و جزء آزاد آن را افزایش می‌دهند؛ به همین دلیل و به دلایل دیگر استفاده از فنیل بوتازون و سولفین پیرازون در ایالات متحده متداول نیست. مترونیدازول، فلوکونازول، تری متوپریم ـ سولفامتوکسازول همه به صورت انتخابی از نظر فضایی، استحاله متابولیک وارفارین S را مهار می‌کنند. در حالی که آمیودارون، دی‌سولفیرام و سایمتیدین متابولیسم هر دو ایزومر وارفارین را مهار می‌کنند (فصل ۴). آسپیرین، بیماری کبدی و هیپرتیروئیدی، اثرات وارفارین را تشدید می‌کنند؛ آسپیرین با اثرش بر عمل پلاکتی و دوتای بعدی با افزایش بازچرخش عوامل انعقادی عمل می‌کنند. سفالوسپورین‌های نسل سوم باکتری‌های روده را از بین برده و باعث کاهش تولید ویتامین K می‌شوند. از طرفی همچون وارفارین قادرند به طور مستقیم ردوکتاز اپوکسید ویتامین K را مهار نمایند.

باربیتورات‌ها و ریفامپین با تحریک آنزیم‌های کبدی موجب افزایش متابولیسم وارفارین راسمیک شده و یک کاهش واضح در اثر ضدانعقادی آن ایجاد می‌کنند. کلستیرامین در روده با وارفارین پیوند شده و موجب کاهش جذب و دستیابی بدن به دارو می‌گردد.

افزایش دریافت ویتامین K (افزایش سنتز عوامل انعقادی)، دیورتیک‌های کلرتالیدون و اسپیرونولاکتون (افزایش غلظت فاکتورهای انعقادی)، مقاومت ارثی (جهش در چرخه فعالیت مجدد ویتامین K) و هیپوتیروئیدی (کاهش بازچرخش عوامل انعقادی) به صورت فارماکودینامیک، اثر ضدانعقادی را کاهش می‌دهند.

داروهایی که اثر محسوسی روی درمان ضدانعقادی ندارند عبارتند از اتانول، فنوتیازین‌ها، بنزودیازپین‌ها، استامینوفن، اوپیوئیدها، ایندومتاسین و بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها.

از بین بردن اثر وارفارین

اثرات ضدانعقادی بیش از حد وارفارین و خونریزی حاصله را می‌توان توسط توقف مصرف دارو و تجویز ویتامین K_1 خوراکی یا غیرخوراکی (فیتونادیون)، پلاسمای تازهٔ منجمد شده (FFP) و عصاره‌های کمپلکس پروترومبین و فاکتور VIIa نوترکیب (rFVIIa) از بین برد. اخیراً عصاره‌ای حاوی ۴ فاکتور II، VII، IX و X برای مصرف در ایالات متحده تأیید شده است. این ناپدیدشدن اثر ضدانعقادی ارتباطی با غلظت وارفارین پلاسما ندارد بلکه بیشتر با تقویت فعالیت طبیعی عوامل انعقادی در ارتباط است. افزایش خفیف اثر ضدانعقادی بدون خونریزی مشخص، احتیاجی به کار اضافی دیگری غیر از قطع دارو ندارد. در خونریزی شدید می‌توان اثر وارفارین را به سرعت با تجویز یک کمپلکس پروترومبین یا فاکتور VIIa نوترکیب جفت شده با ویتامین K وریدی خنثی نمود. ذکر این نکته مهم است که به دلیل نیمه عمر زیاد وارفارین، یک دوز واحد از ویتامین K یا rFVIIa ممکن است کافی نباشد.

مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa خوراکی

مهارکننده‌های خوراکی Xa، شامل ریواروکسابان، اپیکسابان و ادوکسابان، گروه جدیدی از داروهای ضدانعقادی خوراکی هستند که نیاز به پایش ندارند. این مهارکننده‌ها همراه با مهارکننده‌های مستقیم ترومبین (به ادامه بحث مراجعه کنید) احتمالاً اثر مهمی در درمان دارویی ضدترومبوز دارند.

فارماکولوژی

ریواروکسابان، **اپیکساسابان**، و **ادوکسابان** فاکتور Xa را مهار می‌کنند که در مسیر مشترک لخته‌سازی وجود دارد (شکل ۲–۳۴). این داروها را در دوزهای مشخص داده و نیاز به کنترل ندارند همچنین نسبت به وارفارین شروع اثر سریع‌تر داشته و نیمه عمر کوتاه‌تری دارند.

ریواروکسابان وقتی که به صورت خوراکی و همراه با غذا مصرف شود، فراهم‌زیستی بالایی دارد. ۴–۲ ساعت پس از مصرف

خوراکی، دارو به حداکثر غلظت خود در پلاسما می‌رسد؛ این دارو به شدت به پروتئین‌ها متصل می‌شود. ریواروکسابان سوبسترای سیتوکروم P450 و انتقال دهنده‌ی P- گلیکوپروتئین است. داروهایی که هم CYP3A4 و هم P- گلیکوپروتئین را مهار می‌کنند (مانند کتوکونازول) تأثیر ریواروکسابان را افزایش می‌دهند. یک سوم از دارو بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود و مقدار باقیمانده پس از متابولیزه شدن از طریق ادرار و مدفوع دفع می‌شوند. نیمه‌ی عمر دارو در بیماران ۴۵ـ۲۰ ساله ۹ـ۵ ساعت است؛ افزایش سن و اختلال در فعالیت کلیه و کبد، نیمه عمر دارو را افزایش می‌دهد.

فراهم‌زیستی **اپیکسابان** در در صورت مصرف خوراکی ۵۰٪ بود، و جذب آن طولانی‌مدت است؛ به همین دلیل نیمه عمر دارو ۱۲ ساعت بوده و به تکرار دوز نیاز است. این دارو سوبسترای سیتوکروم P450 و P- گلیکوپروتئین است و از طریق ادرار و مدفوع دفع می‌شود. همانند ریواروکسابان، داروهایی که هم CY3A4 و هم P- گلیکوپروتئین را مهار می‌کنند و همچنین اختلال در فعالیت کبد و کلیه موجب افزایش تأثیر دارو می‌شوند.

ادوکسابان یک داروی مهارکننده Xa است که یک بار در روز تجویز می‌شود و فراهم‌زیستی خوراکی ۶۲٪ دارد. حداکثر غلظت دارو در طی ۱ـ۲ ساعت پس از تجویز به دست می‌آید و تحت تأثیر غذاخوردن قرار نمی‌گیرد. نیمه عمر دارو ۱۴ـ۱۰ ساعت است. این دارو آنزیم CYP450 را فعال نمی‌کند. کاهش دوز برای این دارو در صورت مصرف همزمان با مهارکننده‌های P- گلیکوپروتئین لازم نیست. ادوکسابان به شکل غیرتغییریافته به درون ادرار دفع می‌شود.

تجویز و مقدار مصرف

موارد استفادهٔ ریواروکسابان عبارتند از: پیشگیری از سکتهٔ مغزی آمبولیک در مبتلایان به فیبریلاسیون دهلیزی (که فاقد بیماری دریچه‌ای قلب هستند)، پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در پی جراحی هیپ یا زانو و درمان بیماری ترومبوآمبولی وریدی (VET). دوز پیشگیری ۱۰ میلی‌گرم روزانه، به مدت ۳۵ روز پس از جراحی تعویض هیپ و به مدت ۱۲ روز پس از جراحی تعویض زانو است. برای درمان DVT/PE از دوز 15mg دوبار در روز به مدت ۳ هفته استفاده می‌شود. درمان با دوز 20mg روزانه ادامه می‌یابد. با توجه به تظاهرات بالینی و وجود عوامل خطرساز، درمان VTE ، ۶ـ۳ ماه ادامه می‌یابد. ریواروکسابان برای مصرف طولانی‌مدت جهت کاهش خطر عود بیماری نیز مورد تأیید قرار گرفته است. **اپیکسابان** جهت جلوگیری از سکته‌ی مغزی در فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای برای جلوگیری از VTE به دنبال جراحی زانو یا لگن و نیز به منظور درمان و پیشگیری طولانی‌مدت از VTE مورد تأیید قرار گرفته است. دوز دارو در فیبریلاسیون دهلیزی 5mg دوبار در روز است. دوز پروفیلاکسی برای پیشگیری از VTE متعاقب جراحی زانو یا لگن یا پیشگیری طولانی‌مدت از VTE به دنبال درمان اولیه، ۲/۵ میلی‌گرم دوبار در روز است. مدت زمان پیشنهاد شده برای درمان در جراحی جایگزینی زانو یا لگن، مشابه ریواروکسابان است. ادوکسابان برای پیشگیری از سکته مغزی در فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای و نیز درمان VTE به دنبال درمان با هپارین یا LMWH، به مدت ۵ تا ۱۰ روز پذیرفته شده است. دوز پیشنهادی برای درمان فیبریلاسیون دهلیزی و VTE، ۶۰ میلی‌گرم یکبار در روز است. دوز پیشنهادی در بیمارانی که کلیرانس آنها 15-50mL/min است یا همزمان مهارکننده‌های P- گلیکوپروتئین مصرف می‌کنند، ۳۰ میلی‌گرم روزانه است. ادوکسابان در بیمارانی که فیبریلاسیون دهلیزی دارند و کلیرانس کراتینین >95 ml/min دارند، به علت افزایش احتمال سکته مغزی ایسکمیک در آنها در مقایسه با بیمارانی که وارفارین مصرف می‌کنند، منع شده است (کنتراندیکه است).

ارزیابی و معکوس کردن اثر داروی ضد Xa

اندازه‌گیری اثر داروی anti-Xa در اغلب موارد لازم نیست، اما می‌توان به وسیله روش‌های anti-Xa کالیبره شده برای یک داروی موردنظر آن را اندازه‌گیری کرد.اندکسانت آلفا یک مولکول مشابه[1] فاکتور Xa است که فعالیت تحریک کنندگی پروسه انعقادی ندارد و برای اتصال به داروهای ضد Xa با Xa رقابت می‌کند. در کارآزمایی‌های بالینی که در آنها از آپیکسابان و ریواروکسابان استفاده می‌شود، تزریق وریدی‌اندکسانت موجب کاهش سریع تأثیر ضد Xa می‌شود. آنتی بادی‌های غیرخنثی کننده در ۱۷ درصد موارد درمان شده، تولید شده‌اند، اما اثر این آنتی‌بادی در مصرف مجدد دارو شناخته شده نیست. براساس اطلاعات موجود،اندکسانت احتمالاً اولین آنتی دوت (خنثی کننده) تأیید شده برای استفاده در بیمارانی است که تحت درمان با داروهای ضد Xa هستند و نیاز به معکوس کردن سریع (خنثی کردن اثر دارو) اثرات دارو برای انجام یک جراحی یا مهار یک خونریزی غیرقابل کنترل دارد.

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین (DTI) اثر ضدانعقادی خود را از طریق اتصال مستقیم به جایگاه فعال ترومبین اعمال می‌کنند و بدین ترتیب آثار رو به پایین ترومبین را مهار می‌نمایند و این برخلاف مهارکننده‌های غیرمستقیم ترومبین نظیر هپارین و LMWH است که از طریق آنتی‌ترومبین عمل می‌کنند. **هیرودین**

1. decoy

و **بیوالیرودین**، DTIهای دوظرفیتی هستند، از این جهت که به هر دو جایگاه کاتالیتیک یا فعال ترومبین و همچنین جایگاه تشخیص سوبسترا متصل می‌گردند. **آرگاتروبان** و **ملاگاتران** مولکول‌های کوچکی می‌باشند که فقط به جایگاه فعال ترومبین متصل می‌شوند.

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین تزریقی

زالوها از عصر بقراط برای خونگیری از بیماران استفاده شده‌اند. جراحان برای چندین سال از زالوهای طبی[1] جهت جلوگیری از ترومبوز در عروق ظریف انگشت پیوند شده استفاده می‌کردند. **هیرودین** (Hirudin) یک مهارکننده قوی و غیرقابل برگشت ترومبین است که در بزاق زالو وجود داشته و زمانی به صورت نوترکیب با نام **لپیرودین** در دسترس بود. فعالیت آن وابسته به آنتی‌ترومبین نیست یعنی می‌تواند روی لخته اثر کرده و ترومبین متصل به فیبرین را غیرفعال کند. لپیرودین روی پلاکت یا زمان خونروی اثر ناچیزی دارد. این دارو را باید مثل هپارین به صورت تزریقی تجویز کرد؛ کنترل آن نیز بااندازه‌گیری aPTT انجام می‌شود. لپیرودین توسط FDA برای مصرف در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ناشی از تجویز هپارین، که دچار ترومبوز می‌شدند، مورد تأیید قرار گرفته بود. این دارو توسط کلیه دفع می‌گردد و در مبتلایان به نارسایی کلیه باید با احتیاط کامل تجویز شود، چرا که هیچ دارویی برای خنثی کردن آن موجود نیست. تا ۴۰٪ از بیمارانی که تحت انفوزیون درازمدت این دارو بوده‌اند، آنتی‌بادی علیه کمپلکس ترومبین ـ لپیرودین ساخته‌اند. این کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی بادی توسط کلیه‌ها دفع نشده و ممکن است موجب افزایش اثر ضدانعقادی شوند. برخی بیماران که مجدداً دارو را مصرف کرده‌اند دچار واکنش‌های آنافیلاکتیک تهدیدکننده حیات شده‌اند. در سال ۲۰۱۲ شرکت سازنده، تولید لپیرودین را متوقف کرد.

بیوالیرودین دیگر مهارکنندهٔ دوظرفیتی ترومبین است که به صورت وریدی تجویز شده و شروع و خاتمه اثر آن سریع است. این دارو دارای نیمه عمر کوتاهی است و ۲۰٪ از کلیرانس آن از طریق کلیه و باقی آن به صورت متابولیک صورت می‌گیرد. بیوالیوودین فعال شدن پلاکت‌ها را مهار می‌کند و توسط FDA جهت استفاده در آنژیوپلاستی کرونری از طریق پوست تأیید شده است.

آرگاتروبان یک مولکول کوچک مهارکنندهٔ ترومبین است که توسط FDA جهت استفاده در بیمارانی که دچار ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HTI) با یا بدون ترومبوز هستند و در آنژیوپلاستی کرونری در بیماران مبتلا به HIT تأیید شده است. این دارو نیز نیمه عمر کوتاهی دارد، از طریق انفوزیون مداوم وریدی تجویز می‌شود و مانیتورینگ آن توسط aPTT انجام می‌گردد. کلیرانس آن تحت تأثیر بیماری کلیوی قرار نمی‌گیرد اما وابسته به عملکرد کبد است. در بیماران مبتلا به بیماری کبدی باید دوز دارو کاهش داده شود. بیمارانی که تحت درمان با آرگاتروبان قرار دارند افزایش INRها را نشان می‌دهند که تبدیل دارو به وارفارین را دشوار می‌نماید (یعنی هم وارفارین و هم آرگاتروبان در میزان INR سهیم هستند). INR با جزئیات بیشتر در ادامه توضیح داده شده است. یک نوموگرام توسط شرکت سازنده جهت ارزیابی این انتقال طراحی شده است.

مهارکننده‌های مستقیم ترومبین خوراکی

مزایای مهارکننده‌های مستقیم ترومبین خوراکی عبارتند از فارماکوکینتیک و فراهم‌زیستی قابل پیش‌بینی که امکان دوز ثابت و پاسخ ضدانعقادی قابل پیش‌بینی را فراهم می‌کند و پایش روتین وضعیت انعقادی را غیرضروری می‌سازد. مشابه مهارکننده‌های مستقیم Xa خوراکی که قبلاً توضیح داده شدند، آغاز و اتمام سریع فعالیت این داروها امکان عملیات ضدانعقادسازی فوری را فراهم می‌کند.

دابیگاتران اتگزیلات مزیلات تنها داروی خوراکی مهارکننده مستقیم ترومبین و مورد تأیید FDA است. دابی گاتران جهت کاهش احتمال سکته‌ی مغزی و آمبولی سیستمیک در فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای، درمان VTE بعد از ۷ـ۵ روز از شروع درمان با هپارین یا LMWH، کاهش خطر VTE مجدد، و پیشگیری از VTE به دنبال جراحی جایگزین زانو یا لگن، تأیید شده است.

فارماکولوژی

دابی گاتران و متابولیت‌های آن مهارکننده‌های مستقیم ترومبین هستند. به دنبال تجویز خوراکی، دابی گاتران اتگزیلات مزیلات به دابی‌گاتران تبدیل می‌گردد. فراهم‌زیستی خوراکی آن ۷ـ۰/۳ در داوطلبان سالم است. این دارو سوبسترای پمپ خارج کننده‌ی گلیکوپروتئین ـ P است. مهارکننده‌های گلیکوپروتئین ـ P مانند کتوکونازول نباید در بیماران با اختلال در عملکرد کلیه تجویز شود. نیمه عمر این دارو در داوطلبان سالم ۱۲ تا ۱۷ ساعت است. اختلالات کلیه باعث طولانی شدن پاکسازی آن می‌شود.

نحوه تجویز و مقدار مصرف

جهت جلوگیری از سکته‌ی مغزی و آمبولی سیستمیک در فیبریلاسیون دهلیزی غیردریچه‌ای ۱۵۰mg دوبار در روز در

---

1. Hirudo medicinalis

داروهای ترومبولیتیک در انفارکتوس حاد میوکارد

در سال ۱۹۸۰ که ارتباط علت انفارکتوس حاد میوکارد با انسداد شدید کرونر توسط یک لختهٔ خون مشخص شد، منطق استفاده از درمان ترومبولیتیک برای این بیماری کشنده و شایع مشخص گردید. در آن زمان برای اولین بار در درمان ترومبولیتیک از راه وریدی برای انفارکتوس حاد میوکارد در مطالعه‌ای که توسط گروه مطالعاتی اروپا انجام گردید. کاهش قابل توجه مرگ و میر را نشان داد. مطالعات بعدی انجام شده که بر روی هزاران بیمار صورت گرفت ثابت کرد تعداد کاهش مرگ و میر ۲۰٪ بوده است که از نظر آماری مهم محسوب می‌شود. اگرچه مراقبت استاندارد در مناطقی با تسهیلات و تجربه کافی در مورد مداخله کرونری از طریق پوست (PCI) امروزه به نفع کاتتریزاسیون و قرار دادن استنت می‌باشد، اما درمان ترومبولیتیک هنوز در جایی که PCI به آسانی در دسترس نیست اهمیت فراوانی دارد.

انتخاب صحیح برای درمان ترومبولیتیک بسیار مهم است. تشخیص سکتهٔ حاد قلبی به طور بالینی داده شده و با الکتروکاردیوگرافی تأیید می‌شود. بیمارانی که در نوار قلب بالارفتن قطعهٔ ST و بلوک شاخه‌ای دارند، بهترین پاسخ را به درمان می‌دهند. تا این زمان همهٔ آزمون‌ها نشان داده‌اند که بیشترین منفعت از درمان ترومبولیتیک وقتی حاصل می‌شود که این درمان هرچه زودتر در عرض ۶ ساعت بعد از آغاز علایم بالینی سکتهٔ قلبی شروع شود.

داروهای ترومبولیتیک، مرگ و میر ناشی از سکتهٔ حاد قلبی را کاهش می‌دهند. استفادهٔ زود و درست از هر داروی ترومبولیتیک فواید احتمالی هر دارو را افزایش خواهد داد.

بیماران با پاکسازی کراتینین <۳۰mL/min باید داده شود. در کاهش پاکسازی کراتینین در حدود ۳۰mL/min-۱۵، دوز دارو باید ۷۵mg دو بار در روز باشد. نیاز به کنترل بیماران نیست.

ارزیابی و معکوس کردن اثر داروی ضدترومبین

مشابه سایر داروهای ضدانعقاد، اولین تأثیر ناشی از مسمومیت با دابیگاتران، خونریزی است. این دارو مدت زمان PTT، زمان ترومبین و زمان انعقاد اکارین را طولانی می‌کند، که از آنها می‌توان در مواقع لزوم برای ارزیابی اثر دارو استفاده کرد. زمان انعقاد اکارین [ECT] نوعی آزمایش برای کنترل انعقاد خون است که اساس آن استفاده از پروتئینی است که از سم مار استخراج می‌شود. ایداروسیزوماب یک قطعه Fab از آنتی بادی منوکلونال انسانی است که به دابیگاتران متصل می‌شود و اثر ضدانعقادی آن را خنثی می‌کند. این دارو برای شرایطی که نیاز به یک جراحی فوری و یا کنترل یک خونریزی شدید و تهدیدکننده حیات وجود دارد، تأیید شده است. دوز توصیه شده ۵ میلی‌گرم است که به صورت وریدی تزریق می‌شود. اگر خونریزی مجدداً تکرار شود، ممکن است نیاز به تزریق دوز دوم دارو باشد. این دارو ابتدا از کلیه دفع می‌شود. نیمه عمر آن در بیماران با عملکرد کلیوی طبیعی در حدود ۱ ساعت است.

چکیده‌ای از داروهای ضدانعقادی خوراکی جدید

داروهای ضدانعقادی مستقیم خوراکی در مقایسه با وارفارین خاصیت ضدانعقادی مشابه و احتمال خون‌ریزی پایین‌تری دارند. همچنین این داروها، در مقایسه با وارفارین مزایایی نیز دارند که عبارتند از: اثر درمانی سریع، عدم نیاز به پایش، و تداخلات دارویی کم‌تر. وارفارین پنجره درمانی محدودی دارد و تحت تأثیر رژیم غذایی و بسیاری از داروها است و نیاز به کنترل شدید و تنظیم دوز دارد. با این حال کوتاه بودن نیمه عمر ضدانعقادهای جدید این نتیجه‌ی مهم را در پی دارد که عدم همکاری بیمار به سرعت موجب از دست دادن خاصیت ضدانعقادی و خطر بروز ترومبوآمبولی می‌شود. از آنجا که داروهای ضدانعقادی جدید را می‌توان یک یا دوبار در روز و به صورت خوراکی تجویز کرد، نیازی به پایش ندارند و تداخلات دارویی و غذایی کمتری دارند؛ این داروها ارجحیت وارفارین در پیشگیری و درمان بیماری‌های ترومبوتیک را به چالش کشیده‌اند.

■ فارماکولوژی پایه داروهای فیبرینولیتیک

داروهای فیبرینولیتیک به وسیله تسریع تشکیل سرین پروتئاز **پلاسمین** از زیموژین پیش‌ساز آن ـ پلاسمینوژن، موجب حل شدن سریع لخته‌ها می‌شوند (شکل ۳-۳۴). این داروها هنگامی که از راه وریدی مصرف شوند، یک حالت لیتیک را در تمام بدن ایجاد می‌کنند. بدین ترتیب، لخته‌های محافظ یا جلوگیری کننده از خونریزی و ترومبوآمبولی‌های مرضی هر دو تحت تأثیر قرار گرفته و حل می‌شوند. در کادر «داروهای ترومبولیتیک در انفارکتوس حاد میوکارد، یکی از بهترین کاربردهای ترومبولیتیک» توضیح داده شده است.

فارماکولوژی

استرپتوکیناز پروتئینی است (به خودی خود یک آنزیم نیست) که توسط استرپتوکوک ساخته شده و با پیش‌فعال‌کننده پلاسمینوژن ترکیب می‌شود. این کمپلکس آنزیمی تبدیل به پلاسمینوژن

غیرفعال به پلاسمین فعال را کاتالیز می‌کند. **اوروکیناز** یک آنزیم انسانی است که توسط کلیه‌ها ساخته شده و مستقیماً پلاسمینوژن را به پلاسمین فعال تبدیل می‌کند. در حالی که به دلیل وجود مهارکننده‌های طبیعی پلاسمین در پلاسما نمی‌توان مستقیماً از پلاسمین استفاده کرد، عدم وجود مهارکننده‌های اوروکیناز و کمپلکس استرپتوکیناز - پیش‌فعال‌کننده در پلاسما، این امکان را فراهم می‌کند تا از آنها برای مقاصد بالینی استفاده نمود. پلاسمین که توسط فعال کننده‌ها در درون لخته تشکیل می‌شود، از تأثیر ضدپلاسمین‌های پلاسما در امان مانده و لخته را از درون حل می‌کند.

پلاسمینوژن می‌تواند در داخل بدن توسط **فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA)** فعال شود. این فعال‌کننده‌ها ترجیحاً پلاسمینوژن پیوند شده به فیبرین را فعال می‌کنند و در نتیجه (به صورت تئوری) عمل فیبرینولیز را به منطقه تشکیل لخته محدود کرده و از فعالیت عمومی جلوگیری خواهند کرد. t-PA نوترکیب انسانی با نام **آلتپلاز** ساخته شده است. **رتپلاز**، نوع دیگری از t-PA نوترکیب انسانی است که از حذف چندین اسیدآمینه تهیه می‌شود. **تنکتپلاز** فرم تغییریافته‌ای از t-PA است که نیمه عمر طولانی‌تری دارد و می‌توان آن را به صورت یکجای داخل وریدی تجویز کرد. تأثیر رتپلاز و تنکتپلاز به‌اندازه‌ی آلتپلاز است اما به دلیل نیمه عمر طولانی‌تر، شیوه‌ی تجویز آنها ساده‌تر است.

موارد مصرف و مقدار مصرف دارو

مصرف داخل وریدی داروهای فیبرینولیتیک در مورد **آمبولی‌های متعدد ریوی با عدم ثبات همودینامیک**، **ترومبوز وریدهای عمقی مرکزی** مانند سندرم ورید اجوف فوقانی و **ترومبوفلبیت بالارونده** ورید ایلئوفمورال همراه با ادم شدیداندام تحتانی توصیه شده است. از تزریق داخل شریانی این مواد مخصوصاً در بیماری‌های عروقی محیطی استفاده شده است.

ترومبولیتیک درمانی در کنترل **انفارکتوس حاد میوکارد** نیازمند انتخاب دقیق بیمار، استفاده از یک داروی ترومبولیتیک اختصاصی و استفاده از یک داروی ترومبولیتیک از طریق تزریق وریدی با دوز اولیه ۲۵۰۰۰۰ واحد شروع می‌شود و سپس با ۱۰۰۰۰۰ واحد در ساعت برای مدت ۲۴ الی ۷۲ ساعت ادامه می‌یابد. در بیماران دارای آنتی‌بادی‌های ضداسترپتوکوکی، تب، واکنش‌های آلرژیک و مقاومت به درمان می‌تواند ایجاد شود. اوروکیناز با دوز اولیه ۳۰۰۰۰۰ واحد در طی ۱۰ دقیقه داده شده و با دوز نگهدارندهٔ ۳۰۰۰۰۰ واحد در ساعت برای ۱۲ ساعت ادامه می‌یابد. آلتپلاز به صورت یک دوز اولیه ۱۵mg و سپس به صورت ۰/۷۵mg/kg (تا حداکثر ۵۰mg) ظرف ۳۰ دقیقه، و بعد از آن ۰/۵mg/kg (تا حداکثر ۳۵mg) طی ۶۰ دقیقه بعدی تجویز شود. رتپلاز به صورت دو دوز ۱۰ واحدی به فاصله‌ی ۳۰ دقیقه تزریق می‌شود. تنکتپلاز به صورت یک دوز منفرد ۰/۵mg/kg وریدی داده می‌شود که بسته به وزن بدن می‌تواند بین ۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم باشد. t-PA نوترکیب به طور فزاینده‌ای در بیماران دچار علایم سکته حاد مغزی در عرض ۳ ساعت نخست پس از آغاز علایم به کار می‌رود. در چندین مطالعه بالینی اتفاقی مشخص شده است که در بیماران فاقد انفارکتوس هموراژیک یا سایر موارد ممنوعیت مصرف، عواقب این درمان بهتر است. دوز توصیه شده ۰/۹mg/kg است که نباید از ۹۰mg فراتر رود و ۱۰٪ این مقدار به صورت یکجا و بقیه در طی یک ساعت به بیمار انفوزیون می‌شود. استرپتوکیناز اگر با دوز ۱/۵ میلیون واحد تجویز شود با افزایش خطر خونریزی در سکته‌های مغزی حاد ایسکمیک همراه است و استفاده از آن در این موارد توصیه نمی‌شود.

■ فارماکولوژی پایه داروهای ضدپلاکت

عمل پلاکت‌ها به وسیله سه دسته از مواد تنظیم می‌شود. اولین گروه شامل موادی هستند که در خارج پلاکت‌ها تشکیل شده و با گیرنده‌های غشاء پلاکت وارد عمل می‌شوند، مانند کاتکول آمین‌ها، کلاژن، ترومبین و پروستاسیکلین. دومین دسته شامل موادی هستند که در داخل پلاکت تشکیل شده و با گیرنده‌های غشا وارد عمل می‌شوند، مانند ADP، پروستاگلاندین‌های D_2 و E_2 و سروتونین. سومین دسته شامل موادی هستند که در داخل پلاکت تشکیل شده و در داخل پلاکت نیز عمل می‌کنند، مانند اندوپراکسیدهای پروستاگلاندین و ترومبوکسان A_2، نوکلئوتیدهای حلقوی cAMP و cGMP و یون کلسیم. از این فهرست مواد، چند هدف برای داروهای مهارکنندهٔ پلاکت مشخص شده است (شکل ۱-۳۴). مهار ساخت پروستاگلاندین (آسپیرین)، مهار تجمع پلاکتی به واسطه ADP (clopidogrel, prasugrel, ticlopicine) و بلوک گیرنده‌های GPIIb/IIIa روی پلاکت‌ها (tirofiban, abciximab, eptifibatide). دی پیریدامول و کیلوستازول دیگر داروهای ضدپلاکتی هستند.

آسپیرین

ترومبوکسان A2 یک پروستاگلاندین محصول آراشیدونات است که باعث می‌شود پلاکت‌ها شکل خود را تغییر داده، گرانول‌هایشان را آزاد نموده و تجمع یابند (فصل ۱۸). داروهایی که آنتاگونیست این مسیر باشند، در آزمایشگاه مانع تجمع پلاکتی شده و زمان خونریزی را در بدن طولانی می‌کنند. آسپیرین سردستهٔ این داروهاست.

همان طور که در فصل ۱۸ شرح داده شد، آسپیرین سنتز ترومبوکسان A_2 را به وسیله استیلاسیون غیرقابل برگشت آنزیم سیکلواکسیژناز مهار می‌کند. دیگر سالیسیلات‌ها و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی نیز سیکلواکسیژناز را مهار می‌کنند، ولی اثر مهارکنندهٔ کوتاه‌تری دارند زیرا نمی‌توانند سیکلواکسیژناز را استیله نمایند و به همین دلیل اثر آنها قابل برگشت است.

در سال ۲۰۱۴، به دنبال یک مطالعه مروری درباره اطلاعات موجود، سازمان غذا و دارو تغییرنظر داد و به نتیجه رسید که استفاده از آسپیرین به عنوان داروی خط اول پیشگیری (در بیمارانی که سابقه‌ای از سکته قلبی یا مغزی نداشتند) براساس اطلاعات جمع‌آوری شده مورد تأیید نیست و در عین حال باعث افزایش خطر قابل توجه در خونریزی خواهد بود. در مقابل، آنالیز داده‌های حاصل از بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی بر روی آسپیرین و دیگر داروهای ضدپلاکتی، سودمندی آسپیرین را در پیشگیری ثانویه از خطرات عروقی در بیمارانی را که سابقه مشکلات عروقی داشته‌اند، ثابت کرده است.

تینوپیریدین‌ها: کلوپیدوگرل و تیکلوپیدین و پراسوگرل

کلوپیدوگرل و تیکلوپیدین و پراسوگرل با مهار مسیر ADP پلاکتی، تجمع پلاکت‌ها را کاهش می‌دهند. این داروها به صورت غیرقابل برگشت گیرنده‌ی ADP $P2Y_{12}$ را بر روی پلاکت‌ها مهار می‌کنند. برخلاف آسپیرین، این داروها تأثیری بر متابولیسم پروستاگلاندین ندارند. امروزه استفاده از کلوپیدوگرل، تیکلوپیدین و پراسوگرل، درمانی استاندارد برای جلوگیری از ایجاد ترومبوز در بیمارانی که یک استنت در شریان کرونر آنها گذارده شده است، محسوب می‌شود. با توجه به این که عوارض جانبی و موارد مصرف این داروها متفاوت است، این داروها به صورت مجزا مورد بررسی می‌گیرند.

تیکلوپیدین برای پیشگیری از سکته در بیماران با سابقه TIA[1] یا سکته ترومبوتیک و در کنار آسپیرین جهت جلوگیری از ترومبوز استنت عروق کرونر به کار می‌رود. عوارض جانبی تیکلوپیدین عبارتند از تهوع، سوءهاضمه و اسهال در حداکثر ۲۰٪ بیماران، خونریزی در ۵٪ موارد و (خطرناک‌ترین آنها) لکوپنی در ۱٪ بیماران. لکوپنی به وسیله پایش منظم تعداد WBC در ۳ ماهه نخست درمان ردیابی می‌شود. همچنین به دنبال مصرف تیکلوپیدین، پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) گزارش شده است. دوز تیکلوپیدین ۲۵۰mg دوبار در روز است. به علت عوارض جانبی مهم آن، استفاده از تیکلوپیدین جهت پیشگیری از سکته باید محدود به بیمارانی باشد که درمان آسپیرین را تحمل نکرده یا به این درمان پاسخ نداده‌اند. مقادیر کمتر از ۵۰۰mg در روز تیکلوپیدین می‌تواند مؤثر باشد و عوارض جانبی کمتری ایجاد کند.

کلوپیدوگرل در بیماران مبتلا به آنژین غیرپایدار یا MI حاد بدون بالارفتن ST (NSTEMI) در ترکیب با آسپیرین مورد تأیید است و در بیماران با MI همراه با بالارفتن ST (STEMI) یا سابقه MI اخیر، سکته یا بیماری عروقی محیطی نیز به کار می‌رود. در NSTEMI، دوز ابتدایی ۳۰۰mg است. سپس ۷۵mg روزانه کلوپیدوگرل مورد استفاده قرار می‌گیرد که همراه با دوز ۷۵-۳۲۵mg روزانه آسپیرین است. در بیماران مبتلا به STEMI دوز کلوپیدوگرل ۷۵mg روزانه است و دوز آسپیرین مشابه مورد قبل است. در MI اخیر، سکته یا بیماری عروق محیطی، دوز ۷۵mg در روز است.

کلوپیدوگرول به تیکلوپیدین عوارض جانبی کمتری داشته و به ندرت باعث نوتروپنی می‌شود. TTP همراه با کلوپیدوگرول گزارش شده است. به خاطر عوارض جانبی کمتر و دوز مصرفی آن، کلوپیدوگرول نسبت به تیکلوپیدین ارجح است. اثر آنتی‌ترومبوتیک کلوپیدوگرول وابسته به دوز است؛ پس از گذشت ۵ ساعت از مصرف دوز اولیه ۳۰۰mg خوراکی، ۸۰٪ از فعالیت پلاکتی کاسته خواهد شد. دوز نگهدارنده کلوپیدوگرل ۷۵mg در روز است که موجب حداکثر مهار پلاکتی می‌شود. مدت اثر ضدپلاکت آن ۷ تا ۱۰ روز است. کلوپیدوگرل پیش‌دارویی است که باید توسط ایزوفرم آنزیمی CYP2C19 سیتوکروم P450 فعال گردد. بسته به الگوی وراثت مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی (SNP) در CYP2C19 برخی افراد با شدت کمتری کلوپیدوگرل را متابولیزه کرده و در نتیجه در ریسک بالاتر حوادث قلبی عروقی به علت اثر ناکافی دارو هستند. به همین دلیل، FDA به تعیین ژنوتیپ CYP2C19 در این بیماران توصیه کرده است و به پزشکان توصیه می‌کند که در افراد با متابولیسم ضعیف از داروهای جایگزین استفاده کنند (فصل ۵). با این وجود، مطالعات اخیر، تأثیر متابولیسم CYP2C19 را در نتایج به دست آمده، مورد تردید قرار داده است. داروهایی که عملکرد CYP2C19 را تحت تأثیر قرار می‌دهد، نظیر امپرازول، باید با احتیاط مصرف شوند.

Prasugrel، مشابه کلوپیدوگرل برای درمان بیماران با سندرم کرونری حاد مورد تأیید قرار گرفته است. دوز اولیه دارو ۶۰mg است و سپس ۱۰mg در روز همراه با آسپیرین (مشابه کلوپیدوگرل) داده می‌شود. کارآزمایی بررسی بهبود نتایج درمانی به وسیله‌ی بهینه کردن مهار پلاکتی توسط پراسوگرل (TRITON-TIMI38)، اثر پراسوگرل را در مقایسه با کلوپیدوگرل در کارآزمایی بالینی دوسوکور همراه با آسپیرین و سایر درمان‌های استاندارد نظیر مداخله‌های درمانی عروق کرونر از راه پوست، مورد بررسی قرار داد. نتایج نشان دهنده کاهش

1. Transient ischemic attack

در نتایج انتهایی قلبی عروقی (مرگ در اثر بیماری قلبی عروقی، سکته‌های غیرکشنده و MI غیرکشنده) در صورت مصرف پراسوگرل در مقایسه با کلوپیدوگرل است. با این وجود احتمال خون‌ریزی مینور و ماژور در پراسوگرل افزایش می‌یابد. پراسوگرل در بیماران با سابقه TIA یا سکته به علت افزایش ریسک خون‌ریزی ممنوعیت مصرف دارد. اگرچه ژنوتیپ سیتوکروم P450 مسئله مهمی در کلوپیدوگرل است. در تجویز پراسوگرل اثری ندارد.

تیکاگرلور نوع جدیدی از مهارکننده‌های ADP است (Cyclopentyl triazolopyri midine) و همراه با آسپیرین برای استفاده در مبتلایان به سندرم حاد کرونری تأیید شده است. کانگرلور[1] یک داروی مهارکننده ADP وریدی است که برای استفاده وریدی در مداخلات کرونری در بیمارانی که قبلاً تحت درمان با داروهای مهارکننده ADP $P2Y_{12}$ قرار نگرفته‌اند، تأیید شده است.

آسپیرین و مقاومت به کلوپیدوگرول

میزان مقاومت به این داروها بسیار متغیر بوده و از کمتر از ۵٪ تا ۷۵٪ می‌باشد. این میزان مقاومت بسیار متغیر تا حدودی، منعکس کننده تعریف مقاومت (عود ترومبوز ضمن درمان ضدپلاکتی در مقابل تست آزمایشگاهی دارو)، روش‌های اندازه‌گیری پاسخ دارو، و پذیرش بیمار می‌باشد. چند روش آزمایش مقاومت به کلوپیدوگرول و آسپرین در حال حاضر مورد تأیید FDA قرار گرفته‌اند. با این وجود، بروز مقاومت دارویی در روش‌های آزمایشگاهی بسیار متفاوت است. این روش‌ها ممکن است در برخی بیماران جهت ارزیابی تحمل به دارو یا شناسایی بیماران در معرض تکرار ترومبوز، مفید باشد، اما استفاده از این روش‌ها در تصمیم‌گیری بالینی معمول در مقایسه با کارآزمایی‌های بالینی، مورد تردید است. در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر تصادفی شده که اخیراً انجام شده است، مشخص شد که استفاده از این روش‌ها (زمانی که از اطلاعات حاصل از پایش اثر داروهای ضدپلاکتی برای تغییر درمان استفاده شود) هیچ مزیتی نسبت به درمان استاندارد ندارد.

مهار گیرنده‌های گلیکوپروتئین IIB/IIIA پلاکتی

گلیکوپروتئین IIb/IIIa (اینگرین $\alpha IIb\beta_3$) به عنوان گیرنده‌ای برای فیبرینوژن، ویترونکتین، و همچنین فیبرونکتین و فاکتور فون-ویلبراند محسوب می‌شود. فعال شدن این گیرنده، مرحله نهایی «مسیر مشترک» تجمع پلاکتی می‌باشد. لیگاندهای گلیکوپروتئین IIb/IIIa دارای موتیفی با توالی آرژنین ـ گلایسین ـ آسپارتات (RGD) هستند که برای اتصال گیرنده به لیگاند اهمیت دارد؛ به همین دلیل RGD یکی از اهداف درمانی است. تقریباً ۵۰۰۰۰ عدد از این گیرنده بر روی هر پلاکت یافت می‌شود. افراد فاقد این گیرنده دچار یک اختلال خونریزی دهنده به نام ترومباستنی Glanzmann هستند.

از آنتاگونیست‌های گلیکوپروتئین IIb/IIIa در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری استفاده می‌شود. این داروها همان طور که در شکل ۱ـ۳۴ نیز نشان داده شده است، گلیکوپروتئین IIb/IIIa پلاکتی را هدف قرار می‌دهند. **Abciximab** یک آنتی‌بادی تک-دودمانی با منشأ انسانی است که نخستین داروی پذیرفته شده در میان داروهای ضدکمپلکس IIb/IIIa شامل گیرنده فیبرونکتین می‌باشد. این دارو برای اقدامات کرونری از راه پوست و سندرم‌های کرونری حاد به کار می‌رود. **Eptifibatide** یک پپتید حلقوی است که از زهرمار زنگی گرفته می‌شود و حاوی نوعی از موتیف (KGD) RGD است. **Tirofiban** یک مولکول کوچک‌تر با خواص مشابه است. eptifibatide و tirofiban اتصال لیگاند به گیرنده IIb/IIIa را از طریق اشغال گیرنده مهار می‌کنند اما گیرنده ویبرونکتین را مسدود نمی‌نمایند.

داروهای ذکر شده به دلیل نیمه عمر کوتاه باید به صورت انفوزیون پیوسته تجویز شوند. اشکال خوراکی آنتاگونیست‌های IIb/IIIa در مراحل مختلف ساخت قرار دارند.

سایر داروهای ضدپلاکت مستقیم

دی‌پیریدامول یک متسع کننده عروقی است که از طریق مهار برداشت آدنوزین و عملکرد فسفودی‌استراز cGMP فعالیت پلاکت‌ها را مهار می‌کند. دی‌پیریدامول به خودی خود اثر مفیدی ندارد و یا اثر آن مختصر است. بنابراین، استفادهٔ درمانی این دارو به طور عمده در ترکیب با آسپیرین جهت جلوگیری از ایسکمی عروق مغزی می‌باشد. همچنین ممکن است به همراه وارفارین جهت پروفیلاکسی اولیه ترومبوآمبولی در بیماران دارای دریچهٔ مصنوعی قلبی به کار رود. ترکیبی از دی‌پیریدامول به همراه ۲۵mg آسپیرین در حال حاضر جهت پروفیلاکسی ثانویه بیماری عروقی مغزی در دسترس است.

کیلوستازول یک مهارکنندهٔ جدیدتر فسفودی‌استراز است که موجب اتساع عروقی و مهار تجمع پلاکت‌ها می‌گردد. کیلوستازول به طور عمده در درمان لنگش متناوب مورد استفاده قرار می‌گیرد.

■ داروهای مورد استفاده در اختلالات خونریزی دهنده

ویتامین K

ویتامین K از طریق مشارکت در تغییراتی که بعد از مرحلهٔ ریبوزومی روی پروترومبین و فاکتورهای VII، IX و X صورت

1. Cangrelor

می‌گیرد، آنها را از لحاظ بیولوژیکی فعال می‌کند. ویتامین K یک ماده محلول در چربی است که منبع اصلی آن گیاهان سبز برگ‌دار است. نیاز روزانه به این ویتامین کم است، زیرا توسط باکتری‌های روده انسان نیز ساخته می‌شود. دو شکل طبیعی این ویتامین، K_1 و K_2 نامیده می‌شوند. ویتامین K_1 (شکل ۵-۳۴) در غذا یافت شده و فیتونادیون نام دارد. ویتامین K_2 در بافت‌های انسانی یافت می‌شود، توسط باکتری‌های روده ساخته شده و مناکینون نامیده می‌شود.

ویتامین K_1 و K_2 برای جذب از روده احتیاج به نمک‌های صفراوی دارند. ویتامین K_1 به صورت خوراکی و تزریقی در دسترس است. در درمان افت فعالیت پروترومبین به واسطه مازاد وارفارین یا کمبود ویتامین K، تأثیر آن با ۶ ساعت تأخیر ظاهر شده اما پس از ۲۴ ساعت کامل خواهد شد. تجویز داخل وریدی ویتامین K_1 باید آهسته انجام شود زیرا تزریق سریع می‌تواند تنگی نفس، درد قفسه صدری و پشت ایجاد کرده و حتی باعث مرگ شود. رفع کمبود ویتامین K به بهترین وجهی توسط تجویز وریدی یا خوراکی صورت می‌گیرد، زیرا فراهم‌زیستی آن به دنبال تجویز زیرجلدی متغیر است. در حال حاضر ویتامین K_1 برای همهٔ نوزادان تجویز می‌شود تا از بیماری خونریزی دهندهٔ ناشی از کمبود ویتامین K_1 که خصوصاً در نوزادان نارس شایع است، پیشگیری شود.

نمک محلول در آب ویتامین K_3 (menadione) را هیچ‌گاه نباید جهت موارد درمانی به کار برد. این دارو خصوصاً در درمان موارد مصرف بیش از حد وارفارین، غیرمؤثر است. کمبود ویتامین K مکرراً در بیماران بستری در ICU اتفاق می‌افتد که علل آن فقر غذایی، تغذیه از راه ورید، عمل جراحی تازه، تجویز آنتی‌بیوتیک‌های متعدد و اورمی می‌باشد. نارسایی شدید کبد موجب از بین رفتن سنتز پروتئین و خونریزی‌هایی می‌شود که به ویتامین K پاسخ نمی‌دهد.

اجزای پلاسما

منابع و فرآورده‌ها

کمبود عوامل انعقادی در پلاسما می‌تواند سبب خونریزی شود (جدول ۳-۳۴). وقتی که فعالیت فاکتورها کمتر از ۱۰-۵٪ حد طبیعی باشد، خونریزی خودبه‌خود رخ می‌دهد. کمبود فاکتور VIII (**هموفیلی کلاسیک** یا **هموفیلی A**) و کمبود فاکتور IX (**بیماری کریسمس** یا **هموفیلی B**) شایع‌ترین نقایص ارثی انعقاد خون هستند. اجزای تغلیظ شده پلاسما و فرآورده‌های پروتئینی نوترکیب برای درمان این کمبودها در دسترس می‌باشند. تجویز فاکتورهای تغلیظ شده مشتق از پلاسما، تهیه شده به وسیله گرما یا دترژانت، و فاکتورهای نوترکیب (recombinant)، روش درمانی استاندارد اختلالات خونریزی دهنده ناشی از هموفیلی می‌باشد. فاکتور VIII تغلیظ شده لیوفیلیزه، از حجم‌های بسیار بالای پلاسما تهیه می‌شود. انتقال بیماری‌های ویروسی نظیر هپاتیت‌های B و C و ایدز، به وسیله پاستوریزاسیون و استحصال پلاسما با حلال‌ها و دترژانت‌ها قابل پیشگیری است. اما این درمان مانع انتقال سایر علل احتمالی بیماری‌های قابل انتقال نظیر پریون‌ها نمی‌شود. به همین دلیل، فرآورده‌های نوترکیب فاکتور انعقادی در صورت نیاز به جایگزینی فاکتورهای انعقادی توصیه می‌شوند. استفاده بهینه از این مواد، نیازمند تشخیص عامل اختصاص کاهش یافته و تعیین میزان فعالیت آن در پلاسما است. اخیراً چندین فرآورده فاکتورهای IX و VIII با طول اثر طولانی‌تر تولید شده‌اند. الوکتات[1] یک کانژوگه دومین فاکتور VIII-Fc است که نیمه عمر فاکتور VIII را طولانی‌تر می‌کند و امکان تجویز دو دوز در هفته را در بسیاری از بیماران فراهم می‌کند. ایدلویون[2] یک کانژوگه آلبومین فاکتور IX است که نیمه عمر ۱۰۰ ساعته دارد (فاکتور اصلی ۹ نیمه عمر ۱۶ ساعته دارد) و FDA آن را برای پیشگیری یا درمان خونریزی در بیماران مبتلا به هموفیلی B تأیید کرده است. این نیمه عمر طولانی امکان تجویز یک بار در هفته برای ایدلویوم را فراهم کرده است. فرآورده‌های تغلیظ شده فاکتور VIII با خلوص متوسط (برخلاف انواع نوترکیب یا با خلوص زیاد) دارای مقادیر زیادی فاکتور فون‌ویلبراند نیز هستند. Humate-P یکی از فرآورده‌های فاکتور VIII است که توسط FDA برای درمان خونریزی ناشی از بیماری فون‌ویلبراند پذیرفته است. Vonicog alfa یکی از فرآورده‌های نوترکیب فاکتور فون‌ویلبراند است که توسط FDA برای درمان و کنترل خونریزی در بالغین مبتلا به بیماری فون‌ویلبراند تأیید شده است. در مواردی از کمبود فاکتورهای انعقادی که برای آن هیچ پروتئین نوترکیبی در دسترس نیست، از FFP استفاده می‌شود. جهت معکوس کردن سریع اثر وارفارین در بیمارانی که دچار خونریزی می‌شوند، یک فرآورده‌ی حاوی ۴ فاکتور وابسته به ویتامین K ، فاکتورهای II، VII، IX و X (4F PCC , Kcentra) تهیه شده است.

استفادهٔ بالینی

برای پیشگیری از خونریزی و همچنین (در دوزهای بالاتر) برای متوقف کردن خونریزی یا آماده ساختن بیمار جهت جراحی، برای بیماران مبتلا به هموفیلی A و B به ترتیب فاکتور VIII و IV تجویز می‌شود.

دسموپرسین استات فعالیت فاکتور VIII را در بیماران دچار هموفیلی نوع A خفیف یا بیماری فون‌ویلبراند افزایش می‌دهد. در صورتی که از قبل پاسخ بیمار به این دارو اثبات شده باشد،

1. Eloctate
2. Idelvion

جدول ۳_۳۴. فرآورده‌های درمانی جهت درمان اختلالات انعقادی[1]

فاکتور	وضعیت کمبود	سطوح هموستاتیک	نیمه عمر فاکتور انفوزیون شده	منبع جایگزینی
I	هیپوفیبرینوژنمی	1g/dL	۴ روز	کرایوپرسیپیتات / FFP
II	نقص پروترومبین	۴۰_۳۰٪	۳ روز	کمپلکس پروترومبین تغلیظ شده (فاکتور LX با خلوص متوسط تغلیظ شده)
V	نقص فاکتور V	۲۰٪	۱ روز	FFP
VII	نقص فاکتور VII	۳۰٪	۶_۴ ساعت	FFP، rFVIIa، کمپلکس پروترومبین تغلیظ شده (فاکتور LX با خلوص متوسط تغلیظ شده)
VIII	هموفیلی A	۵۰_۳۰٪ در ترومای شدید یا خونریزی زیاد ۱۰۰٪	۱۲ ساعت	فرآورده‌های نوترکیب فاکتور VIII، کنستانتره پلاسمایی با خلوص بالا، کرایوپرسیپیتات[2]، برخی بیماران با نقص خفیف به DDAVP پاسخ می‌دهند
IX	هموفیلی B، بیماری کریسمس	۵۰_۳۰٪ در تروما یا خونریزی شدید ۱۰۰٪	۲۴ ساعت	فرآورده‌های نوترکیب فاکتور IX، کنستانتره پلاسمایی با خلوص بالا
X	نقص Stuart-Power	۲۵٪	۳۶ ساعت	FFP، کنستانتره کمپلکس پروترومبین
XI	هموفیلی C	۵۰_۳۰٪	۳ روز	FFP
XII	نقص هاگمن	لازم نیست	—	درمان لازم نیست
فون ویلبراند	بیماری فون‌ویلبراند	۳۰٪	تقریباً ۱۰ ساعت	فاکتور VIII با خلوص متوسط که حاوی فاکتور ویلبراند است. بیماران نوع I به DDAVP پاسخ می‌دهند، کرایوپرسیپیتات[2]
XIII	کمبود فاکتور XIII	۵٪	۶ روز	FFP، کرایوپرسیپیتات

FFP: پلاسمای تازه منجمد شده، DDAVP: ۱_آمینو _ ۸ _ د _ آرژنین وازوپرسین.

۱) برای خنثی‌سازی مسمومیت با وارفارین یا جونده کش‌های کومارینی، عصاره‌ای حاوی ۴ فاکتور (II، VII، IX و X) موجود است. برای درمان بیمارانی که به دلیل کمبود آنتی‌ترومبین دچار ترومبوز می‌شوند، عصاره‌ی آنتی‌ترومبین تهیه شده است. در گذشته عصاره‌های حاوی پروتئین C برای درمان سپسیس مورد تأیید قرار گرفته بودند، اما در سال ۲۰۱۱ در پی انتشار مقاله‌ای مبنی بر عدم تأثیر آنها در سپسیس و همچنین افزایش خونریزی، از بازار جمع‌آوری شدند.

۲) رسوب کرایوبای جهت درمان خونریزی در زمینهٔ کمبود فاکتور VIII و بیماری فون‌ویلبراند فقط به صورت اورژانسی مصرف شود که در آن فرآورده‌های فاقد پاتوژن در دسترس نباشند.

می‌توان از آن برای اعمال جراحی کوچک، مانند کشیدن دندان در بیماران ذکر شده استفاده نمود بی‌آن که نیاز به مصرف فاکتورهای انعقادی باشد. دسموپرسیدن داخل بینی با دوز بالا (فصل ۱۷) در دسترس بوده و کارآیی و تحمل نسبت به آن به اثبات رسیده است.

فرآورده‌های منجمد و خشک تغلیظ شده پلاسما حاوی پروترومبین، فاکتور IX، فاکتور X و مقادیر مختلفی از فاکتور VII (Proplex و ...) بوده و در اشکال تجاری برای درمان کمبود این فاکتورها در دسترس می‌باشند (جدول ۳_۳۴). هر 1unit/kg از فاکتور IX، ۱/۵٪ فعالیت پلاسمایی آن را افزایش می‌دهد. هپارین نیز اغلب اضافه می‌شود تا از اثر فاکتورهای انعقادی فعال شده در جریان تهیه فرآورده مذکور جلوگیری کند. با این وجود، اضافه کردن هپارین حوادث ترومبوآمبولی را کاملاً حذف نمی‌نماید.

بعضی فرآورده‌های تغلیظ شده فاکتور IX حاوی عوامل انعقادی *فعال شده* هستند که می‌توان از آنها در درمان بیماران دارای مهارکننده‌ها یا آنتی‌بادی‌های ضد فاکتور VIII یا IX استفاده کرد.

دو فرآورده برای این منظور در دسترس است: **Autoplex** (با توانایی اصلاح کمبود فاکتور VIII) و **FEIBA** (با توانایی غلبه بر مهارکننده فاکتور VIII). این فرآورده‌ها در تمامی موارد قادر به متوقف نمودن خونریزی نیستند و اغلب متعاقب درمان با این فرآورده‌ها، تیتر مهارکننده‌های فاکتور IX افزایش می‌یابد. همچنین مهارکننده‌های اکتسابی فاکتورهای انعقادی را می‌توان با فاکتور VIII خوکی (برای مهارکننده‌های فاکتور VIII) و فاکتور VII فعال شده نوترکیب درمان نمود. فاکتور VIII نوترکیب فعال شده (**NovoSeven**) به طور فزاینده‌ای در درمان اختلال انعقادی همراه با بیماری کبدی و خونریزی وسیع ناشی از تروما یا جراحی به کار می‌رود. این فرآورده‌های تغلیظ شده نوترکیب و مشتق از پلاسما بسیار گران قیمت بوده و تنها در موارد ویژه‌ای به کار می‌روند. بنابراین، مشاوره یا یک متخصص هماتولوژی پیش از تجویز آنها ضروری است.

رسوب کرایو (cryoprecipitate) یکی از اجزای پروتئینی پلاسما است که از خون کامل تهیه می‌شود. از آن برای درمان اختلالات کمی یا کیفی فیبرینوژن استفاده می‌شود (مثلاً در انعقاد داخل عروقی منتشر و بیماری کبدی). یک واحد کرایو حاوی ۳۰۰mg فیبرینوژن است.

همچنین از کرایو می‌توان برای درمان بیماران مبتلا به کمبود فاکتور VIII یا بیماری فون‌ویلبراند چنانچه دسموپرسین‌اندیکاسیون نداشته باشد و یک فرآوردهٔ پلاسمایی یا نوترکیب فاقد پاتوژن در دسترس نباشد، استفاده کرد؛ با این حال، باید بدانیم که در کرایو غلظت فاکتور VIII و فون‌ویلبراند به‌اندازه فرآورده‌های تغلیظ شده نخواهد بود. علاوه بر این، هیچ اقدامی برای کاهش خطر انتقال بیماری‌های ویروسی بر روی کرایو صورت نگرفته است. به هنگام انفوزیون، کرایو منجمد را گرم کرده و در حجم کوچکی از محلول سالین، سیترات استریل حل می‌کنند. برای زنان Rh منفی در سنین باروری، تنها باید از کرایو Rh منفی استفاده کرد، زیرا خطر آلودگی محصول با سلول‌های خونی Rh مثبت وجود دارد.

فاکتور VIIa نوترکیب

فاکتور VIIa نوترکیب جهت درمان هموفیلی A و B ارثی و اکتسابی همراه با مهارکننده‌ها، درمان خونریزی مرتبط با روش‌های تهاجمی در هموفیلی ارثی و اکتسابی یا کمبود فاکتور VII مورد تأیید است. در اروپا، این دارو جهت درمان ترومباستنی گلنزمن نیز مورد تأیید است.

فاکتور VIIa آغاز کننده فعال‌سازی مسیر لخته‌سازی با فعال ساختن فاکتور IX و X در ارتباط با فاکتور بافتی است (شکل ۲-۳۴). دارو به صورت بولوس تزریق می‌گردد. در هموفیلی A و B همراه با مهارکننده‌ها و خونریزی، دوز ۹۰mg/kg هر ۲ ساعت تا زمان رسیدن به هموستاز به کار می‌رود و سپس هر ۳ تا ۶ ساعت یک بار تا زمان پایدارشدن بیمار به کار می‌رود. در نقص مادرزادی فاکتور VII، دوز مورد توصیه ۱۵ تا ۳۰ mg/kg هر ۴ تا ۶ ساعت است تا زمانی که هموستاز برقرار گردد.

فاکتور VIIa به طور گسترده در خونریزی مرتبط با تروما، جراحی، خونریزی داخل مغزی و مسمومیت وارفارین (به صورت off-lable) به کار می‌رود. یکی از نگرانی‌ها در مورد استفاده به صورت off-lable احتمال افزایش حوادث ترومبوتیک است. در مطالعه اخیر، میزان حوادث ترومبوآمبولی را در ۳۵ کارآزمایی کنترل شده با دارونما بررسی کردند که فاکتور VIIa را در موارد غیرتأییدشده به کار بردند. این مطالعه نشان داد که حوادث ترومبوتیک در شریان‌ها به ویژه در افراد مسن افزایش یافت اما در مورد وریدها این طور نبود.

داروهای یتیم برای درمان بیماری‌های انعقادی ارثی نادر

اصطلاح داروی یتیم توسط FDA پیشنهاد شده است تا تولید درمان‌های مختلف برای بیماری‌های نادر را تشویق کند (به فصل ۱ مراجعه کنید).

فاکتور VIII یک ترانس‌آمین است که باعث اتصال متقاطع فیبرین با لخته می‌شود و در نتیجه موجب پایداری لخته می‌شود. کمبود مادرزادی فاکتور VIII یک بیماری خونریزی دهنده نادر است. ساب یونیت A فاکتور نوترکیب XIII توسط FDA برای پیشگیری از خونریزی در بیماران با کمبود فاکتور VIII پذیرفته شده است.

کنسانتره فاکتور X یک فرآورده فاکتور X استخراج شده از پلاسما است که توسط FDA برای کنترل خونریزی در بیماران با کمبود فاکتور X و نیز برای آماده‌سازی بیماران با کمبود خفیف فاکتور X جهت جراحی پذیرفته شده است.

کنسانتره پروتئین C یک فرآورده پروتئین C استخراج شده از پلاسما است که برای درمان ترومبوز تهدیدکننده حیات یا پورپورای فولمینانت، که تهدیدکننده حیات است و موجب ترومبوز در پوست و جریان خون سیستمیک می‌شود، تأیید شده است.

آنتی‌ترومبین نوترکیب توسط FDA برای پیشگیری از ترومبوفیلی‌های حوالی جراحی و حوالی زایمان در بیماران با کمبود ارثی آنتی‌ترومبین پذیرفته شده است.

مهارکننده‌های فیبرینولیتیک: آمینوکاپروئیک اسید

آمینوکاپروئیک اسید (EACA; Aminocaproic acid) که از نظر شیمیایی شبیه به اسید آمینهٔ لیزین می‌باشد، یک مهارکنندهٔ مصنوعی فیبرینولیز است که به صورت رقابتی از فعال شدن پلاسمینوژن جلوگیری می‌کند (شکل ۳ـ۳۴). این ماده از طریق خوراکی به سرعت جذب شده و توسط کلیه از بدن پاک می‌شود. دوز خوراکی معمول EACA ۶g چهار بار در روز می‌باشد. هنگامی که دارو به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود، یک دوز شروع ۵ گرمی در عرض ۳۰ دقیقه باید تجویز شود تا جلوی کاهش فشارخون گرفته شود. **Tranexamic acid** آنالوگ آمینوکاپروئیک اسید است و همان خواص را دارد. این دارو با دوز اولیه ۱۵mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و سپس ۳۰mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ ساعت مصرف می‌شود.

کاربرد بالینی آمینوکاپروئیک اسید شامل درمان کمکی در هموفیلی، درمان اصلی در خونریزی‌های ناشی از کاربرد مواد فیبرینولیتیک و پیشگیری از خونریزی مجدد در آنوریسم مغزی می‌باشد. همچنین مصرف موفقیت‌آمیز آن در خونریزی‌های گوارشی پس از عمل جراحی و خونریزی‌های بعد از برداشتن پروستات، خونریزی‌های مثانه ثانویه به اشعه و سیستیت ناشی از دارو گزارش شده است. اثرات نامطلوب این دارو شامل ترومبوز داخل عروقی در اثر مهار ماده فعال کننده پلاسمینوژن، افت فشارخون، میوپاتی، ناراحتی شکمی، اسهال و گرفتگی بینی می‌باشد. این دارو نباید در بیماران مبتلا به انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) یا خونریزی قسمت فوقانی دستگاه ادراری ـ تناسلی (یعنی کلیه و حالب) به کار رود، زیرا می‌تواند منجر به تشکیل لخته‌های اضافی گردد.

داروهایی که از بازار به دلیل عدم کارایی یا ایمن بودن جمع شده‌اند: آپروتینین و پروتئین C فعال شده

آپروتینین یک مهارکنندهٔ سرین پروتئاز (serpin) است که با مهار پلاسمین آزاد جلوی فیبرینولیز را گرفته و ممکن است اثرات ضدخونریزی دیگری نیز داشته باشد. این ماده همچنین اثر کمپلکس استرپتوکیناز ـ پلاسمین را در بیمارانی که آن را دریافت کرده‌اند مهار می‌کند. آپروتینین تا ۵۰٪ از خونریزی (در بیشتر اعمال جراحی) می‌کاهد، به خصوص در جراحی‌های قلب باز و پیوند کبد که گردش خون به صورت خارجی انجام می‌شود. با این حال، مطالعات بالینی توسط شرکت‌های تولیدکننده نشان داده که استفاده از این دارو، خطر نارسایی کلیوی، حملهٔ قلبی و سکتهٔ مغزی را افزایش می‌دهد. یک مطالعهٔ آینده‌نگر که در کانادا آغاز شده بود، متوقف گردید، زیرا نگرانی‌هایی در رابطه با افزایش خطر مرگ و میر در پی مصرف دارو وجود داشت. دارو در سال ۲۰۰۷ از بازار جمع‌آوری شد.

Dretrecoginalfa یک فرم نوترکیب از پروتئین C فعال شده است که در ابتدا در سال ۲۰۰۱ توسط FDA برای کاهش مرگ و میر در بالغین مبتلا به سپسیس مرتبط با اختلال عملکرد حاد یک ارگان همراه با مرگ و میر بالا تأیید شد. این دارو در سال ۲۰۱۱ به صورت داوطلبانه بعد از انتشار مطالعه‌ای که نشان می‌داد این دارو در حفظ جان بیمار در سپسیس تأثیری ندارد، از بازار جمع شد.

منابع

Mannucci PM, Levi M: Prevention and treatment of major blood loss. N Engl J Med 2007;356:2301.

Drugs Used in Thrombotic Disorders

Furie B: Do pharmacogenetics have a role in the dosing of vitamin K antagonists? N Engl J Med 2013;369:2345.

Kearon C et al: Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. Chest 2016;149:315.

Direct Oral Anticoagulants

January C et al: 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014;64:e1.

Li A, Lopes RD, Garcia DA: Use of direct oral anticoagulants in special populations. Hematol Oncol Clin North Am 2016;30:1053.

Samuelson BT, Cuker A: Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants. Blood Rev 2016;31:77.

Blood Coagulation & Bleeding Disorders

Dahlback B: Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood 2008;112:19.

پاسخ مطالعه موردی

این بیمار آمبولی ریوی ثانویه به ترومبوز ورید عمقی (DVT) دارد درمان انتخابی برای این بیمار شامل موارد زیر است: هپارین شکسته نشده یا هپارین با وزن مولکولی پایین که باید با تجویز وارفارین درمان ادامه یابد تا به INR هدف ۳ـ۲ برسیم؛ تجویز ضدانعقادی وریدی به مدت ۷ـ۵ روز و سپس ادوکسابان؛ یا ریواروکسابان، آپیکسابان، یا دابیگاتران به تنهایی بدون مانیتورینگ.

در این شرایط باید با درنظر گرفتن سابقه استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی در بیمار، طول درمان بین ۶ـ۳ ماه براساس فاکتورهای خطر شخصی و اولویت‌ها در نظر گرفته شود. به بیمار باید توصیه به استفاده از سایر انواع راه‌های پیشگیری از بارداری کرد.

فصل

۳۵

داروهای مورد استفاده در دیس‌لیپیدمی

Mary J. Malloy, MD & John P. Kane, MD, PhD

مطالعهٔ موردی

یک زن ۴۲ ساله مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی هتروزیگوت (HeFH) است در حالی که از سایر جهات سالم است و نشانه‌ای از بیماری عروق محیطی و کرونری ندارد. اولتراسوند عروق کاروتید وی طبیعی است. مادر او در سن ۵۱ سالگی یک سکته قلبی داشته است بدون آن که هیچ فاکتور خطر شناخته شده‌ای که او را در معرض HeFH قرار بدهد، نداشته است. بیمار همچنین سطح افزایش یافته لیپوپروتئین (a) به‌اندازه ۲/۵ برابر مقدار طبیعی دارد و سطح HDL-C وی نیز پایین است (۴۳mg/dL) . بیمار با خوردن ۳ نوع استاتین (آتورواستاتین، رزوواستاتین و سیمواستاتین) دچار علائم ماهیچه‌ای می‌شود، بنابراین مصرف این داروها را قطع می‌کند اگرچه سطح کراتین کیناز بیمار دچار افزایش نمی‌شود. سطح LDL-C درمان نشده بیمار ۲۳۵mg/dL است و تری‌گلیسرید وی ۱۲۵mg/dL می‌باشد. سطح LDL-C هدف، برای بیمار به منظور پیشگیری اولیه از بیماری آترواسکلروتیک عروق، در حدود ۷۰mg/dL است چرا که بیمار چندین فاکتور خطر لیپوپروتئینی دارد و مادر وی نیز سابقه بیماری عروق کرونری زودرس دارد. بیمار فاکتور خطر دیگری ندارد و عادات ورزشی وی عالی است. شما چگونه این بیمار را درمان می‌کنید؟

لیپیدهای پلاسما به صورت کمپلکس‌هایی به نام **لیپوپروتئین** منتقل می‌شوند. بیماری‌های متابولیکی که باعث بالارفتن غلظت لیپوپروتئین‌های پلاسما می‌شوند، **هیپرلیپوپروتئینمی** یا **هیپرلیپیدمی** نامیده می‌شوند. اصطلاح **هیپرلیپیمی** تنها به مواردی اطلاق می‌شود که سطح تری‌گلیسریدهای پلاسما افزایش می‌یابد.

پیامدهای بالینی عمدهٔ هیپرلیپوپروتئینمی‌ها پانکراتیت حاد و آترواسکلروز می‌باشد. پانکراتیت حاد در بیماران دچار هیپرلیپیمی شدید روی می‌دهد. در این افراد، کنترل سطح تری‌گلیسریدها می‌تواند از حملات مکرر این بیماری مهلک پیشگیری کند.

آترواسکلروز علت اصلی مرگ در هر دو جنس در آمریکا و سایر کشورهای غربی می‌باشد. لیپوپروتئین‌های حاوی **آپولیپوپروتئین (apo) B-۱۰۰** به عنوان وسیله‌ای برای انتقال کلسترول به جدار شریان عمل می‌کنند. این لیپوپروتئین‌های، **لیپوپروتئین‌های با چگالی کم (LDL)**، با **چگالی متوسط (LDL)**، با **چگالی بسیار کم (VLDL)** و **لیپوپروتئین Lp(a)** می‌باشند. لیپوپروتئین‌های باقی مانده که در طی تجزیه شیلومیکرون‌ها تولید می‌شوند. حاوی پروتئین B-48 هستند (apo B-48) که می‌توانند وارد جدار شریان شده و باعث آترواسکلروز گردند.

محتویات شاخص سلولی در پلاک‌های آترواسکلروتیک (آتروم) سلول‌های کف‌آلود هستند که از تغییر شکل ماکروفاژها و سلول‌های ماهیچه‌های صاف که از **استرهای کلستریل** پر شده، ایجاد گشته‌اند. این تغییرات سلولی ناشی از اندوسیتوز لیپوپروتئین‌های تغییر یافته از طریق حداقل ۴ نوع مولکول از **گیرنده‌های زداینده** است. تغییر شیمیایی لیپوپروتئین‌ها توسط رادیکال‌های آزاد، لیگاندهایی را برای گیرنده‌های زداینده ایجاد می‌نماید. پلاک آتروم در طول زمان با تجمع تعداد بیشتری سلول‌های کف‌آلود و

علایم اختصاری

Apo	آپولیپوپروتئین
CETP	پروتئین ناقابل استر کلستریل
CK	کراتین کیناز
HDL	لیپوپروتئین با چگالی بالا
HMG-CoA	۳ـ هیدروکسی ـ ۳ ـ متیل گلوتاریل ـ کوآنزیم آ
LDL	لیپوپروتئین با چگالی متوسط
LCAT	لسیتین: کلسترول آسیل ـ ترانسفراز
LDL	لیپوپروتئین با چگالی پایین
Lp(a)	لیپوپروتئین (a)
LPL	لیپوپروتئین لیپاز
PPAR	تکثیرکننده پروگسیزوم ـ گیرنده فعال شده
VLDL	لیپوپروتئین با چگالی خیلی پایین

فیبرین و کلاژن و به طور شایع کلسیم رشد می‌کند. در حالی که ضایعات در حال رشد به تدریج رگ‌های کرونر را مسدود می‌کنند، علایم بالینی اغلب به دلیل پارگی پلاک ناپایدار ایجاد می‌شود که موجب فعالیت پلاکت‌ها و تشکیل لخته‌های انسدادی می‌گردد.

اگرچه درمان هیپرلیپیدمی موجب پسروی آهستهٔ پلاک‌ها می‌شود، کاهش اثبات شده در حوادث حاد کرونری که به دنبال درمان شدید دیده شده است، به طور عمده به کم شدن فعالیت التهابی ماکروفاژها نسبت داده می‌شود که در عرض ۲ تا ۳ ماه پس از شروع درمان مشاهده می‌شود.

لیپوپروتئین‌های با چگالی زیاد (HDL)، چندین اثر ضدآتروژنیک را اعمال می‌کنند. آنها در بازیافت کلسترول از دیوارهٔ شریان‌ها شرکت کرده و اکسیداسیون لیپوپروتئین‌های آتروژنیک را مهار می‌کنند. پایین بودن مقدار HDL (هیپوآلفالیپوپروتئینمی) یک عامل خطرساز مستقل برای بیماری‌های کرونری است و هدفی جهت مداخله درمانی است.

مصرف سیگار، یک عامل اصلی برای بیماری کرونر است. مصرف سیگار با کاهش مقادیر HDL، نقص در بازیافت کلسترول، اثرات سمی براندوتلیوم، افزایش اکسیداسیون لیپوپروتئین‌های آتروژنیک و تحریک لخته‌سازی همراه می‌باشد. دیابت نیز به عنوان یک ریسک فاکتور اصلی، منبع دیگر استرس اکسیداتیو است.

به طور طبیعی، شرایین کرونر می‌توانند در پاسخ به ایسکمی، گشاد شده و رساندن اکسیژن به میوکارد را افزایش دهند. این گشاد شدن به واسطهٔ اکسید نیتریک ایجاد می‌گردد که بر روی سلول‌های عضلات صاف مدیای شریانی اثر می‌کند. این عملکرد با ازدیاد مقدار لیپوپروتئین‌های آتروژنیک دچار نقصان می‌گردد که به این ترتیب، تظاهرات ایسکمیک آترواسکلروز تشدید می‌شود. کاهش مقادیر لیپوپروتئین‌های آتروژنیک و مهار اکسیداسیون آنها به حفظ عملکرداندوتلیال کمک می‌کند.

از آنجایی که فرایند ایجاد آتروم چند عامل دارد، درمان باید در جهت اصلاح همهٔ عوامل خطرساز تغییرپذیر باشد. آتروژنز پدیده‌ای پویا است. آزمون‌هایی که با آنژیوگرافی کمی انجام گرفته نشان داده‌اند که در طی درمان‌های شدید پایین آورندهٔ چربی خون، پسروی واضح فیزیکی پلاک‌ها روی می‌دهد. مطالعات وسیع بر روی پیشگیری اولیه و ثانویه، کاهش قابل توجهی را در مرگ و میر ناشی از وقایع جدید عروق کرونر و همچنین مرگ به هر دلیل، نشان داده‌اند.

پاتوفیزیولوژی هیپرلیپوپروتئینمی

متابولیسم طبیعی لیپوپروتئین

ساختمان

لیپوپروتئین‌ها هسته‌ای هیدروفوب، حاوی استرهای کلستریل و تری‌گلیسریدها دارند. کلسترول استریفیه نشده و فسفولیپیدها این هسته را می‌پوشانند. برخی لیپوپروتئین‌ها پروتئین‌هایی با وزن مولکولی بسیار بالا (پروتئین‌های B) دارند. دو شکل اولیه از پروتئین B وجود دارند: B ۴۸ که در روده تشکیل شده و در شیلومیکرون‌ها و بقایای آنها یافت می‌شود، و B ۱۰۰ که در کبد ساخته شده و در VLDL و بقایای آن (لیپوپروتئین‌های با چگالی متوسط یا **LDL**)، **LDL** (که از VLDL به وجود می‌آید)، و **لیپوپروتئین‌های Lp(a)** یافت می‌شود. HDL دست‌کم از ۲۰ مولکول متمایز تشکیل شده است. تمام این مولکول‌ها حاوی آپولیپوپروتئین A-I (apo-A-I) هستند نزدیک به ۱۰۰ پروتئین دیگر در میان انواع مختلف HDL توزیع شده‌اند.

سنتز و کاتابولیسم

الف) شیلومیکرون‌ها

شیلومیکرون‌ها در روده تشکیل شده و **تری‌گلیسریدهای** با منشأ غذایی، **کلسترول‌های استریفیه نشده** و **استرهای کلستریل** را حمل می‌کنند. شیلومیکرون‌ها از طریق مجرای سینه‌ای به جریان خون راه می‌یابند.

تری‌گلیسریدها از شیلومیکرون‌ها توسط بافت‌های خارج کبدی برداشت شده و از طریق یک مسیر مشترک با VLDL، به وسیلهٔ سیستم **لیپوپروتئین لیپاز (LPL)** هیدرولیز می‌شوند. کاهش پیشرونده‌ای در قطر ذرات شیلومیکرون، متناسب با کاهش تری‌گلیسریدها رخ می‌دهد. لیپیدهای سطحی و آپوپروتئین‌های کوچک

به HDL منتقل می‌شوند. بقایای شیلومیکرون به وسیلهٔ اندوسیتوز با واسطهٔ گیرنده، به داخل هپاتوسیت‌ها جذب می‌شوند.

ب) لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار کم (VLDL)

VLDL به وسیلهٔ کبد ترشح شده و تری‌گلیسریدها را به بافت‌های محیطی حمل می‌کند (شکل ۱-۳۵). تری‌گلیسریدهای VLDLها توسط لیپوپروتئین لیپاز هیدرولیز شده و اسیدهای چرب آزاد حاصل می‌شوند. اسیدهای چرب آزاد در بافت چربی ذخیره شده و در بافت‌هایی مثل قلب و عضلات اسکلتی تحت اکسیداسیون قرار می‌گیرند. این تخلیه تری‌گلیسریدها موجب تولید بقایایی می‌شود که لیپوپروتئین‌های با چگالی متوسط (IDL) نام دارند. برخی از ذرات IDL مستقیماً توسط سلول‌های کبدی اندوسیتوز شده و بقیه با از دست دادن تری‌گلیسریدهای بیشتر توسط لیپاز کبدی به LDL تبدیل می‌شوند. این فرایند، پدیدهٔ بالینی «beta shift» را توجیه می‌کند که عبارت است از افزایش LDL (بتا لیپوپروتئین) در سرم متعاقب فروکش کردن وضعیت هیپرتری‌گلیسریدمی. سطوح افزایش یافته LDL در پلاسما می‌توانند ناشی از افزایش ترشح پیش‌ساز آن یعنی VLDL یا ناشی از کاهش کاتابولیسم LDL باشد.

پ) لیپوپروتئین‌های با چگالی کم (LDL)

راه اصلی کاتابولیسم LDL در سلول‌های کبدی و دیگر سلول‌ها، فرآیندآندوسیتوز به وسیلهٔ گیرنده است. استرهای کلستریل LDL هیدرولیز شده و کلسترول آزاد که در سنتز غشای سلولی به کار می‌رود، حاصل می‌شود. راه دیگر ساخت کلسترول در سلول‌ها، مسیری است که در آن موالونیک اسید تولید می‌شود. در این مسیر، موالونیک اسید به وسیله HMG-CoA ردوکتاز تولید می‌شود. ساخت این آنزیم و گیرنده‌های LDL توسط محتوای کلسترول سلولی، در سطح نسخه‌برداری ژنی تنظیم می‌گردد. به طور طبیعی، در حدود ۷۰٪ از LDL توسط هپاتوسیت‌ها از پلاسما برداشته می‌شود. مقدار کلسترول تحویل شده به کبد توسط‌اندوسیتوز IDL و شیلومیکرون‌های باقیمانده، حتی بیشتر نیز می‌باشد. برخلاف سایر سلول‌ها، هپاتوسیت‌ها با ترشح کلسترول در صفرا و تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی، قادر به دفع کلسترول از بدن می‌باشند.

ت) لیپوپروتئین Lp(a)

این لیپوپروتئین از LDL و پروتئین (a) تشکیل شده است، که با پل‌دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند. پروتئین (a) بسیار شبیه به پلاسمینوژن بوده ولی فاقد قدرت فعال شدن توسط فعال کنندهٔ بافتی پلاسمینوژن می‌باشد. این حالت در تعدادی از ایزوفرم‌های آن با وزن مولکولی متفاوت رخ می‌دهد. سطح Lp(a) در سرم انسان از صفر تا ۲۰۰۰ نانو مول در لیتر متغیر بوده و به نظر می‌رسد در تعیین آن بیشترین سهم را عوامل ژنتیکی داشته باشند. لیپوپروتئین Lp(a) را می‌توان در پلاک‌های آترواسکلروزی یافت که با مهار ترومبولیز به ایجاد بیماری‌های کرونری کمک می‌کند. همچنین با استنوز آئورت در ارتباط است. سطوح آنها در بیماری‌های التهابی افزایش می‌یابد. خطر بیماری عروق کرونری به طور قوی با سطح Lp(a) مرتبط است. یک واریان شایع (I4399M) در ناحیه کدکننده با افزایش سطوح این لیپوپروتئین همراه است.

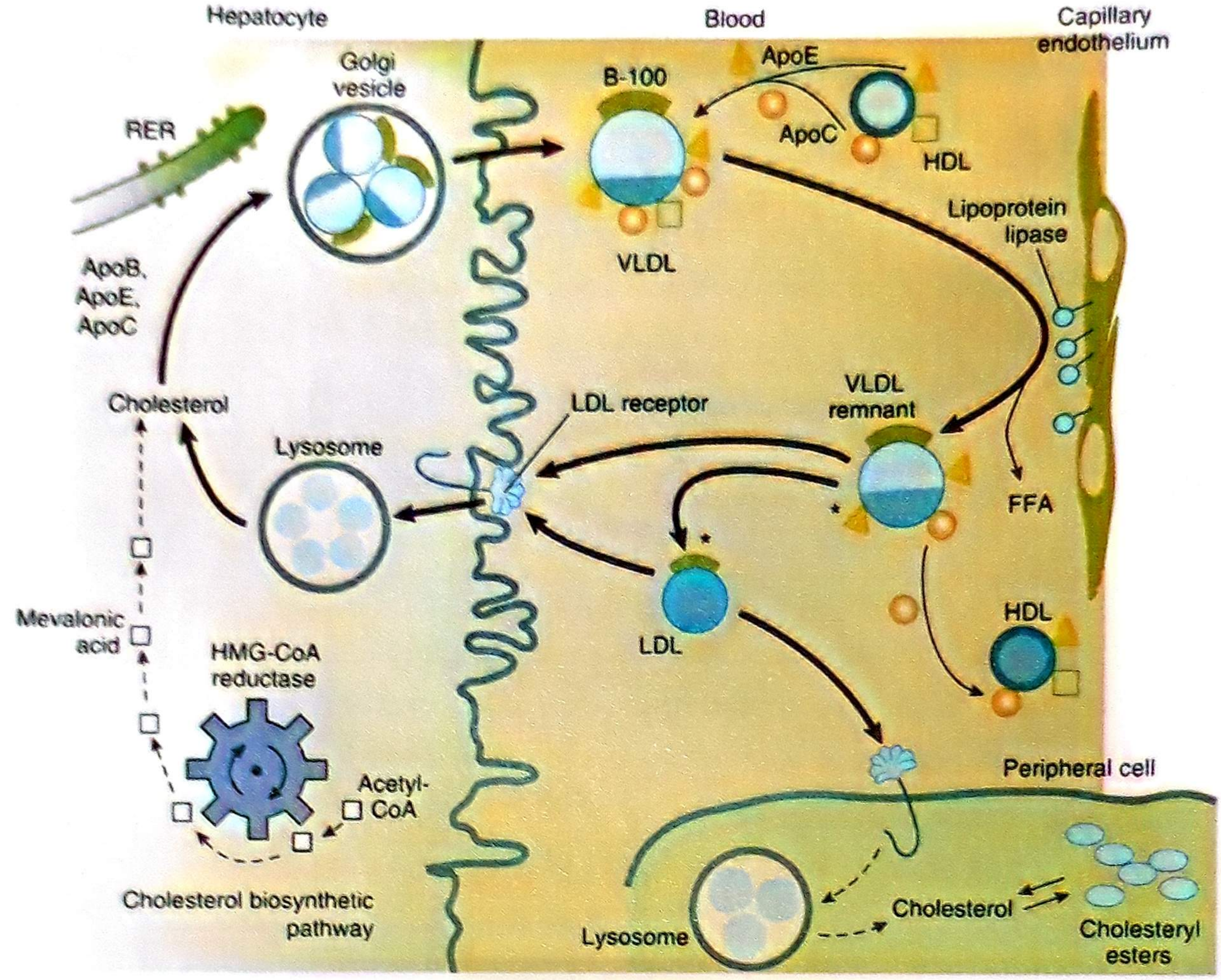
ث) لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا (HDL)

آپوپروتئین‌های HDL توسط کبد و روده ترشح می‌شوند. بیشتر چربی موجود در HDL در حین لیپولیز از تک لایه‌های سطحی شیلومیکرون‌ها و VLDL منشأ می‌گیرد.

HDL از بافت‌های محیطی نیز کلسترول کسب کرده و از هموستاز کلسترول در سلول‌ها حفاظت می‌کند. به عهده دارد انجام می‌شود. کلسترول آزاد به وسیله یک پروتئین ناقل به نام ABCA1 از سیتوزول به غشاء سلولی می‌رسد، به وسیله‌ی ذره‌ی کوچکی به نام Prebeta-1 گرفته شده، سپس توسط لسیتین: کلسترول آسیل ترانسفراز (LCAT) استریفیه شده، انواع بزرگتری از HDL شکل می‌گیرند. کلسترول همچنین از ماکروفاژها به کمک انتقال دهنده ABCG1 و گیرنده‌های زداینده (SR-BI) به ذرات بزرگ HDL صادر می‌گردد. استرهای کلستریل با کمک پروتئین ناقل استر کلستریل (CETP) به VLDL، IDL، LDL و بقایای شیلومیکرون انتقال می‌یابند. اکثر استر کلستریلی که بدین گونه انتقال می‌یابد. در نهایت باآندوسیتوز لیپوپروتئین‌های پذیرنده به کبد تحویل داده می‌شوند. HDL همچنین می‌تواند استرهای کلستریل را مستقیماً از طریق SR-BI به کبد بدهد که این روش نیازی به‌اندوسیتوز لیپوپروتئین‌ها ندارد. سطوح HDL-C رابطه معکوس با ریسک در جامعه دارد. در بین افراد، ظرفیت پذیرش کلسترول خروجی می‌تواند در سطوح یکسان HDL-C متنوع باشد. توانایی بافت‌های محیطی در صدور کلسترول از طریق مکانیسم‌های انتقال دهنده و ظرفیت پذیرش HDL به عنوان تعیین کننده‌های مهم آترواسکلروز کرونر مطرح است.

اختلالات لیپوپروتئینی

وجود اختلالات لیپوپروتئینی بااندازه‌گیری محتوای لیپیدهای سرم، پس از ۱۰ ساعت ناشتابودن بیمار مشخص می‌شود. خطر بیماری قلبی با افزایش غلظت لیپوپروتئین‌های آتروژن افزایش یافته و



شکل ۱ـ۳۵. متابولیسم لیپوپروتئین‌های با منشأ کبدی. پیکان‌های ضخیم نشانگر مسیرهای اولیه می‌باشند. VLDL ابتدا از اجسام گلژی ترشح می‌شود، سپس لیپوپروتئین‌های C و ApoE بیشتری را از HDL کسب می‌کند. VLDL در جریان لیپولیز توسط لیپوپروتئین لیپاز موجود در عروق بافت‌های محیطی به بقایای VLDL (IDL) تبدیل می‌شود. در جریان این واکنش آپولیپوپروتئین‌های C و یک بخش از ApoE به HDL بازگردانده می‌شوند. برخی از بقایای VLDL با از دست دادن ApoE و تری‌گلیسریدهای بیشتر به LDL تبدیل می‌شوند. مسیر اصلی تخریب LDL،اندوسیتوز LDL توسط گیرنده‌های LDL در کبد و بافت‌های محیطی می‌باشد. در اینجا ApoB-100 به عنوان لیگاند عمل می‌کند (رنگ‌های تیره نشانگر استرهای کلستریل بوده؛ رنگ‌های روشن، تری‌گلیسریدها، ستاره نشانه لیگاند عملکردی برای گیرنده‌های LDL می‌باشد؛ مثلث‌ها ApoE؛ دایره‌ها و مربع‌ها؛ آپولیپوپروتئین‌های C؛ FFA: اسید چرب آزاد و RER نشانه رتیکولوم‌اندوپلاسمیک خشن می‌باشد).

نسبت معکوس با سطح HDL-C دارد. سایر عوامل خطرساز نیز در آن دخیل هستند. شواهد آزمون‌های بالینی بیان می‌کنند که سطوح ۶۰mg/dL از کلسترول LDL ممکن است برای بیماران مبتلا به بیماری کرونری بهینه باشند. مطلوب آن است که سطح تری‌گلیسرید زیر ۱۲۰ mg/dL باشد. اگرچه LDL-C هنوز هدف اولیه درمان است. کاهش سطوح VLDL و IDL نیز مهم است. محاسبه کلسترول غیر HDL نیز روشی جهت ارزیابی سطوح لیپوپروتئین‌ها در آبشار VLDL به LDL است. افتراق انواع مختلف هیپرلیپوپروتئینمی نیاز به‌اندازه‌گیری گونه‌های مختلف لیپوپروتئین‌ها دارد (جدول ۱ـ۳۵). برای تشخیص یک اختلال اولیه، می‌بایست اطلاعات بالینی و ژنتیکی بیشتری جمع‌آوری شده، و اختلالاتی که می‌توانند هیپرلیپیدمی ثانویه ایجاد کنند نیز رد شوند (جدول ۲ـ۳۵).

الگوهای مختلف توزیع غیرطبیعی لیپوپروتئین در این قسمت توضیح داده می‌شود. داروهایی که در این موارد مصرف می‌شوند، در بخش فارماکولوژی پایه و بالینی شرح داده شده‌اند.

هیپرتری‌گلیسریدمی‌های اولیه

هیپرتری‌گلیسریدمی یا ازدیاد خطر بیماری‌های کرونر همراه است. شیلومیکرون‌ها، VLDL و IDL در پلاک‌های آترواسکلروزی یافت

جدول ۱-۳۵. هیپرلیپوپروتئینمی‌های اولیه و درمان آنها

اختلال	تظاهرات	رژیم غذایی و درمان تک دارویی[1]	درمان ترکیبی
شیلومیکرونمی اولیه (کمبود خانوادگی لیپوپروتئین لیپاز یا کوفاکتور؛ سایر موارد)	افزایش شیلومیکرون‌ها و VLDL	رژیم غذایی؛ نیاسین، فیبرات اسیدهای چرب امگا ۳ (آنتی سنس Apo C-III)	نیاسین، به اضافه فیبرات
هیپرتری‌گلیسریدمی خانوادگی شدید	افزایش احتمالی شیلومیکرون‌ها و افزایش VLDL	رژیم غذایی؛ نیاسین، فیبرات، اسیدهای چرب امگا ـ ۳	نیاسین به اضافه فیبرات
هیپرلیپوپروتئینمی خانوادگی مرکب	عمدتاً افزایش VLDL	اسیدهای چرب امگا ـ ۳ یا مهارکننده ردوکتاز، فیبرات، نیاسین	دو یا سه مورد از تک داروها
	عمدتاً افزایش LDL	مهارکننده ردوکتاز ezetimibe یا نیاسین	دو یا سه مورد از تک داروها
	افزایش LDL و VLDL	مهارکننده ردوکتاز، اسیدهای چرب امگا ـ ۳، یا نیاسین	نیاسین یا فیبرات به اضافه مهارکننده ردوکتاز[2]
دیس‌بتالیپوپروتئینمی خانوادگی	افزایش بقایای VLDL و بقایای شیلومیکرون	اسیدهای چرب امگا ـ ۳ فیبرات، مهارکننده‌ی ردوکتاز، نیاسین	مهارکننده ردوکتاز به اضافه‌ی فیبرات یا نیاسین
هیپرکلسترولمی خانوادگی			
هتروزیگوت	افزایش LDL	رزین، مهارکننده ردوکتاز نیاسین یا ezetimibe	دو یا سه مورد از تک داروها
هموزیگوت	افزایش LDL	نیاسین، آتورواستاتین ezetimibe، rosuvastatine، lomitapide یا PCSK9 MAB	ترکیبی از برخی از تک داروها
نقص خانوادگی لیگاندی apo B-100	افزایش LDL	نیاسین، مهارکننده ردوکتاز، یا دو یا سه مورد از تک داروها ezetimibe	دو یا سه مورد از تک داروها
هیپرلیپوپروتئینمی Lp(a)	افزایش Lp(a)	نیاسین	

۱) *قبل از درمان ترکیبی باید درمان تک‌دارویی همراه با مکمل غذایی امگا ـ ۳ امتحان شود.*
۲) *مهارکننده ردوکتازی که از نظر داروشناختی مناسب باشد را انتخاب کنید.*

می‌شوند. در این بیماران VLDL به صورت ذرات کوچک غنی از کلسترول و LDL به شکل ذرات کوچک و متراکم است. بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی با بیماری کرونر یا عوامل خطرساز معادل باید به طور قاطع تحت درمان قرار بگیرند. بیمارانی که تری‌گلیسریدشان بیش از ۷۰۰mg/dL باشد، برای پیشگیری از پانکراتیت حاد باید مورد درمان قرار گیرند. زیرا مکانیسم پاکسازی LPL تقریباً در این سطح اشباع می‌شود.

هیپرتری‌گلیسریدمی یک جزء مهم از سندرم متابولیک است، سایر اجزای این سندرم عبارتند از مقاومت به انسولین، فشارخون بالا و چاقی شکمی. کاهش سطح HDL-C معمولاً به دلیل انتقال استرهای کلستریل به درون ذرات لیپوپروتئینی غنی از تری‌گلیسرید مشاهده می‌شود. هیپراوریسمی نیز در این سندرم شایع است. به نظر می‌رسد که مقاومت به انسولین، محور اساسی این سندرم است. در درمان این بیماران، علاوه بر فیبرات، اغلب تجویز متفورمین یک داروی دیگر یا هر دو لازم است (فصل ۴۱). وخامت هیپرتری‌گلیسریدمی (با هر دلیل) در حضور سندرم متابولیک یا دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد.

شیلومیکرونمی اولیه

به طور طبیعی زمانی که فرد ناشتاست (۱۰ ساعت) شیلومیکرونی در سرم وی وجود ندارد. در افرادی که صفت اتوزوم مغلوب کمبود لیپوپروتئین لیپاز یا کمبود کوفاکتور apo C-II، پروتئین‌های LMF1

جدول ۲-۳۵. علل ثانویه هیپرلیپوپروتئینمی

هیپرتری‌گلیسریدمی	هیپرکلسترولمی
دیابت قندی	هیپوتیروئیدی
مصرف الکل	ابتدای نفروز
نفروز شدید	لیپمی در حال بهبود
استروژن‌ها	اختلالات کمپلکس
اورمی	لیپوپروتئین - ایمونوگلوبولین
عفونت HIV	کلستاز
میکزودم	بی‌اشتهایی عصبی
بیماری‌های ذخیره گلیکوژن	
کم کاری هیپوفیز	کم کاری هیپوفیز
آکرومگالی	زیادی کورتیکواستروئید
اختلالات کمپلکس	دوز زیاداندروژن
لیپوپروتئین - ایمونوگلوبولین	
لیپودیستروفی	
مهارکننده‌های پروتئاز، تاکرولیموس	
سیرولیموس، سایر داروها	

یا $GPIHBP_1$، یا $ANGPTL_4$ و Apo A-V دارند، لیپمی معمولاً شدید است (میزان تری‌گلیسریدها ۲۰۰۰mg/dL یا بیشتر ، وقتی که بیمار یک رژیم تیپیک آمریکایی را مصرف می‌کند). این اختلالات ممکن است تا زمانی که یک حمله پانکراتیت حاد رخ ندهد تشخیص داده نشوند. این بیماران ممکن است گزانتوم‌های شدید، بزرگی کبد و طحال، هیپراسپلنیسم و سلول‌های کف‌آلود مملو از چربی در مغز استخوان، کبد و طحال داشته باشند. استروژن‌ها با تحریک تولید VLDL، لیپمی را تشدید می‌کنند و ممکن است در حاملگی علی‌رغم کنترل شدید رژیم غذایی، سطح تری‌گلیسرید به طور قابل توجهی افزایش یابد. هر چند در این بیماران شیلومیکرونمی غالب می‌باشد، ممکن است VLDL نیز نسبتاً بالا باشد و بیماری، خود را به صورت یک لیپمی مرکب (شیلومیکرونمی در حالت ناشتا به اضافهٔ VLDL بالا) نشان دهد. کمبود فعالیت لیپولیتیک پس از تزریق داخل وریدی هپارین تشخیص داده می‌شود. تشخیص احتمالی این اختلالات با کاهش چشمگیر سطح تری‌گلیسریدهای پلاسما متعاقب ۷۲ ساعت محدودیت مصرف چربی صورت می‌گیرد. محدودیت شدید میزان کل چربی غذای مصرفی و خودداری از مصرف الکل اساس درمان مؤثر در درازمدت می‌باشد. نیاسین، یک فیبرات یا اسیدهای چرب امگا ۳ با منشأ دریایی ممکن است فوایدی داشته باشند. اگر سطح VLDL بالا باشد، آنتی سنس Apo C-III یک درمان کمکی بالقوه محسوب می‌شود.

هیپرتری‌گلیسریدمی خانوادگی

هیپرتری‌گلیسریدمی مرکب اولیه مؤلفه‌های وراثتی گوناگونی دارند. اغلب بیماران دچار چاقی مرکزی و مقاومت در پاسخ به انسولین می‌شوند. علاوه بر چاقی، سایر عواملی که باعث افزایش ترشح VLDL می‌شوند مانند الکل و استروژن، لیپمی را بدتر می‌کنند. اختلال در برداشت لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید همراه با افزایش تولید VLDL می‌تواند منجر به لیپمی مرکب شود. بسته به شدت لیپمی، گزانتوم‌های شدید، شیری رنگ شدن عروق رتین (lipemia retinalis)، درد اپیگاستر و پانکراتیت با شدت‌های مختلف بروز می‌کنند. درمان عمدتاً با رژیم غذایی بوده و محدودیت در مصرف چربی‌ها، اجتناب از الکل و استروژن‌های برونزاد، کاهش وزن، ورزش و مکمل‌های اسیدهای چرب امگا ۳ (با منشأ دریایی) توصیه می‌شود. بیشتر بیماران نیازمند درمان با یک فیبرات هستند. در صورتی که بیمار مقاومت به انسولین نداشته باشد، نیاسین نیز ممکن است سودمند باشد.

هیپرلیپوپروتئینمی مرکب خانوادگی (FCH)

در این اختلال شایع که با افزایش بروز بیماری کرونری همراه است، در مبتلایان ممکن است سطح VLDL، LDL یا هر دو افزایش یابد؛ همچنین این الگو ممکن است با گذشت زمان تغییر کند. در FCH، افزایش تقریباً دو برابر ترشح VLDL دیده می‌شود و به نظر می‌رسد که این اختلال به صورت صفت غالب منتقل می‌گردد. عواملی که در بالا ذکر شد، می‌توانند سبب افزایش تری‌گلیسرید بشوند. افزایش کلسترول و تری‌گلیسریدها عموماً به مقدار متوسط بوده و معمولاً گزانتوم وجود ندارد. رژیم غذایی به تنهایی قادر به طبیعی کردن سطح لیپید نمی‌باشد. یک مهارکننده ردوکتاز (به تنهایی)، یا همراه با نیاسین یا فنوفیبرات، به همراه یک مهارکننده ردوکتاز به کار می‌رود، پراواستاتین یا روزوواستاتین توصیه می‌شوند، زیرا مسیر متابولیسم از طریق CYP3A4 نیست. استفاده از اسیدهای چرب امگا ۳ با منشأ دریایی ممکن است مفید باشد.

دیس بتالیپوپروتئینمی خانوادگی

در دیس‌بتالیپوپروتئینمی خانوادگی، بقایای شیلومیکرون‌ها و VLDL تجمع می‌یابند و سطوح LDL کاهش می‌یابد. چون ذرات باقیمانده، غنی از استرهای کلستریل هستند، سطح کلسترول تام سرم ممکن است به‌اندازهٔ تری‌گلیسریدها افزایش یابد. تشخیص به وسیلهٔ فقدان آلل‌های ε3 و ε4 از ApoE (ژنوتیپ ε2/ ε2) تأیید می‌شود. دیگر ایزوفرم‌های apoE که فاقد خواص لیگاند گیرنده هستند نیز می‌توانند موجب این اختلال شوند. اغلب بیماران دچار گزانتوم‌های tuberous یا tuberoeruptive یا نوعی گزانتوم خاص

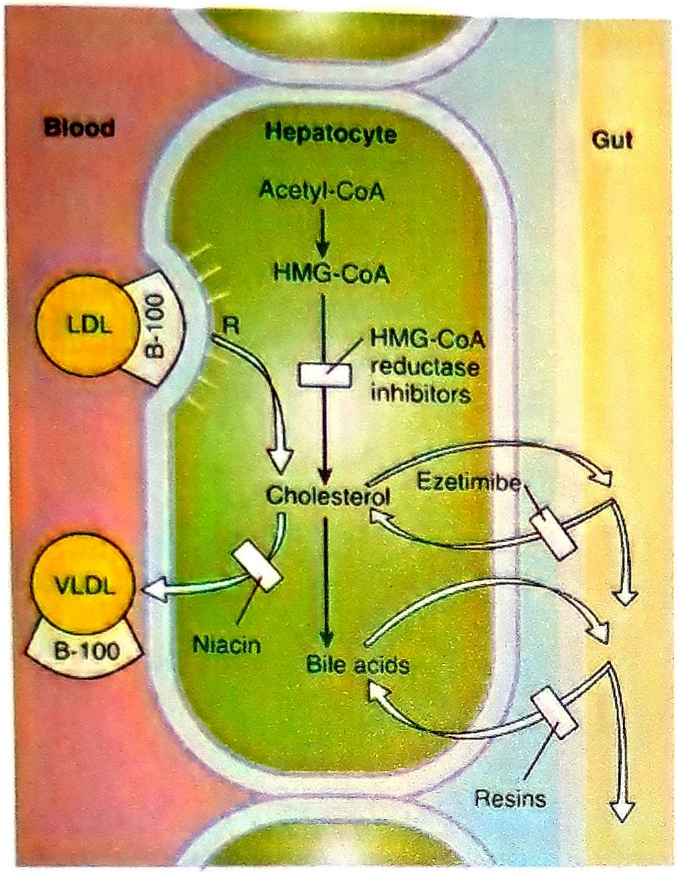
شیارهای کف دست بیماران اغلب چاق بوده و در بعضی نیز، اختلال تحمل گلوکز وجود دارد. این عوامل و نیز هیپوتیروئیدی، موجب تشدید لیپمی می‌شوند. شیوع آترواسکلروز عروق کرونر و شرایین محیطی بیشتر می‌شود. یک رژیم غذایی جهت کاهش وزن همراه با کاهش مصرف چربی، کلسترول و الکل، ممکن است کافی باشد. اما برای کنترل این وضعیت، اغلب تجویز فیبرات یا نیاسین لازم است. در موارد مقاوم می‌توان این داروها را با هم تجویز کرد. مهارکننده‌های ردوکتاز نیز مؤثر هستند زیرا با افزایش گیرنده‌های LDL در کبد موجب برداشت ذرات باقی‌مانده می‌شوند.

هیپرکلسترولمی‌های اولیه

هیپرکلسترولمی خانوادگی (FH)

این اختلال به صورت یک صفت اتوزومال غالب منتقل می‌شود. هر چند سطح LDL در طی دوران کودکی افزایش می‌یابد. تشخیص اغلب براساس افزایش کلسترول خون بند ناف در دوران نوزادی امکان‌پذیر می‌باشد. در بیشتر افراد بالغ هتروزیگوت، غلظت کلسترول سرم در محدودهٔ ۲۶۰ـ۵۰۰mg/dL می‌باشد. غلظت تری‌گلیسرید معمولاً طبیعی بوده، گزانتوم تاندونی غالباً وجود داشته و قوس کدر قرنیه و گزانتلاسما ممکن است در دههٔ سوم عمر ظاهر شود. بیماری عروق کرونر به طور زودرس ایجاد می‌شود. هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت که می‌تواند سبب بیماری عروق کرونر به طور زودرس ایجاد می‌شود. هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت که می‌تواند سبب بیماری عروق کرونر در دوران کودکی شود، با سطوح خیلی بالای کلسترول سرم (اغلب بیشتر از ۱۰۰۰mg/dL) و گزانتوماتوز زودرس مشخص می‌شود. در این بیماران هم چنین ممکن است برجستگی‌های پلاک مانند گزانتومی در روی دریچهٔ آئورت، پرده بین انگشتان، باسن و انتهاها پیدا شود.

نقص گیرنده‌های LDL، زمینه‌ساز این بیماری است. برخی از افراد هتروزیگوت دارای آللهایی هستند که گیرنده‌های ناکارآمدی که از نظر کنتیکی ضعیف هستند، تولید می‌کنند. به کمک مهارکننده‌های ردوکتاز با رژیم‌های چند دارویی می‌توان سطح LDL را در بیماران هتروزیگوت طبیعی کرد (۲ـ۳۵). افرادی که گیرنده‌هایشان حداقل فعالیت طبیعی را دارند، یعنی افراد هموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب، ممکن است تا حدی به نیاسین، ezetimibe و مهارکننده‌های ردوکتاز پاسخ دهند. درمان‌های جدید برای این بیماران عبارتند از: میپومرسن (نوعی آنتی‌سنس که apo-B-100 را هدف قرار می‌دهد)، لومیتاپید (مولکول کوچکی که پروتئین ناقل تری‌گلیسرید را در میکروزوم (MTP) مهار می‌کند) و آنتی‌مونوکلونال علیه PCSK9، آفرز LDL در بیماران مقاوم به دارو است.



شکل ۲-۳۵. مکان‌های اثر مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، نیاسین، ezetimibe و رزین‌های مورد استفاده در درمان هیپرلیپیدمی‌ها. گیرنده‌های LDL(R) در طی درمان با رزین‌ها و مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز افزایش می‌یابند.

نقص خانوادگی در لیگاند آپولیپوپروتئین B-۱۰۰

نقایص موجود در جزء اتصال یابنده ApoB-100 (ناحیه‌ای که به گیرنده LDL متصل می‌شود)اندوسیتوز LDL را مختل کرده و منجر به هیپرکلسترولمی با شدت متوسط می‌شود. گزانتوم‌های تاندونی ممکن است تشکیل شوند. پاسخ به مهارکننده‌های ردوکتاز متغیر است. افزایش تعداد گیرنده‌های LDL در کبد،اندوسیتوز پیش‌سازهای LDL را افزایش می‌دهد اما تأثیری بر میزان برداشت ذرات LDL ناقص نخواهد داشت. فیبرات‌ها یا نیاسین اغلب به واسطه کاهش تولید VLDL اثرات مفیدی دارند.

هیپرلیپوپروتئینمی مرکب خانوادگی (FCH)

برخی افراد مبتلا به هیپرلیپوپروتئینمی مرکب خانوادگی، تنها سطح LDL بالا دارند. سطح کلسترول سرم معمولاً زیر ۳۵۰mg/dL است. رژیم غذایی و دارو (معمولاً یک مهارکنندهٔ ردوکتاز) به کار می‌رود. در برخی موارد، افزودن نیاسین یا از تیمیب برای برگرداندن LDL به سطح طبیعی لازم است.

هیپرلیپوپروتئینمی Lp(a)

این بیماری خانوادگی که با افزایش آتروژنز و ترومبوز شریانی همراه است، عمدتاً به وسیله آلل‌هایی ایجاد می‌شود که دستور به ساخت بیش از حد لیپوپروتئین Lp(a) می‌دهند. Lp(a) می‌تواند به صورت ثانویه در بیماران مبتلا به نفروز شدید و برخی بیماری‌های التهابی افزایش یابد. نیاسین در بسیاری از بیماران سطح Lp(a) را کاهش می‌دهد. کاهش سطوح LDL به کمتر از ۱۰۰mg/dL و همچنین تجویز دوزهای پایین آسپیرین، خطرات مرتبط با Lp(a) را کاهش می‌دهند. آنتی بادی مونوکلونال PCSK9 نیز باعث کاهش حدود ۲۵ درصد در سطح Lp(a) می‌شود.

بیماری ذخیرهٔ کلستریل استر

در افراد فاقد فعالیت اسیدلیپاز لیزوزومی (LAL)، استرهای کلستریل در کبد و دیگر سلول‌ها انباشته می‌شود؛ در نتیجه این افراد دچار هپاتومگالی و متعاقب آن فیبروز کبد می‌شوند؛ همچنین سطح LDL افزایش و سطح HDL در این افراد کاهش می‌یابد. این بیماران معمولاً دچار هیپرتری‌گلیسیریدمی خفیف نیز هستند. به ندرت یک نوع شدید این بیماری به نام Wolman در دوران شیرخوارگی رخ می‌دهد. نوعی درمان با جایگزینی آنزیم نوترکیب (Sebelipase alfa) موجب بازیابی فعالیت هیدرولیز استرهای کلستریل در کبد می‌شود و سطوح پلاسمایی لیپوپروتئین را به حد طبیعی می‌رساند.

بیماری‌های دیگر

نقص کلسترول ۷ آلفا - هیدروکسیلاز می‌تواند موجب افزایش LDL در وضعیت هتروزیگوت گردد. افراد هموزیگوت می‌توانند دچار افزایش تری‌گلیسرید، مقاومت به مهارکننده‌های ردوکتاز و افزایش خطر سنگ‌های صفراوی و بیماری عروق کرونر بشوند. هیپرکلسترولمی اتوزومال مغلوب (ARH) ناشی از جهش‌هایی در یک پروتئین است که دراندوسیتوز LDL کمک‌کننده می‌باشد. چاپرون گیرنده (PCSK9) به طور طبیعی گیرنده را جهت تخریب به لیزوزوم منتقل می‌کند. همچنین جهش‌های به دست آوردن فعالیت در ژن PCSK9 به افزایش سطح LDL می‌انجامد که می‌تواند به وسیله آنتی‌بادی علیه PCSK9 درمان شود. نیمه انتقال دهنده‌های ABCG5 و ABCG8 در انتروسیت‌ها و هپاتوسیت‌ها، با یکدیگر همکاری کرده و فیتوسترول‌ها را به ترتیب به لومن روده و صفرا منتقل می‌کنند. افرادی که برای جهش خونی در هر یک از این گیرنده‌ها، هموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب هستند، دچار افزایش LDL غنی از فیتوسترول، گزانتوم توبروس و تاندون، و آترواسکلروز تسریع یافته می‌شوند. ازتیمیب درمان اختصاصی برای این بیماری‌ها است.

کمبود HDL

برخی اختلالات ژنتیکی نادر با سطح سرمی بسیار پایین HDL همراهند. این اختلالات عبارتند از بیماری Tangier و کمبود LCAT [1]. هیپوآلفا لیپوپروتئینمی خانوادگی اختلال شایع‌تری است که در آن، سطوح کلسترول HDL معمولاً زیر ۳۵mg/dL در مردان و ۴۵mg/dL در زنان می‌باشد. در این بیماران آترواسکلروز زودرس بیشتر رخ می‌دهد و ممکن است تنها عامل خطر مشخص، سطوح پایین HDL باشد. درمان شامل توجه خاص جهت اجتناب از سایر عوامل خطر بیماری کرونری (یا درمان آنها در صورت وجود) است. نیاسین در بسیاری از این بیماران باعث افزایش سطوح کلسترول HDL می‌شود. مهارکننده‌های ردوکتاز و مشتقات فیبریک اسید تأثیر کمتری دارند. کاهش شدید LDL نیز توصیه می‌شود.

در صورت وجود هیپرتری‌گلیسریدمی، به علت مبادله استرهای کلستریل از HDL به لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید، سطح کلسترول HDL پایین است. درمان هیپرتری گلیسریدمی موجب افزایش سطح کلسترول HDL می‌شود.

هیپرلیپوپروتئینمی ثانویه

قبل از آن که تشخیص هیپرلیپوپروتئینمی اولیه مطرح شود می‌بایست علل ثانویه زمینه‌ای را در نظر داشت. حالات شایع‌تری که ممکن است باعث هیپرلیپوپروتئینمی شوند، به طور خلاصه در جدول ۲-۳۵ ذکر شده‌اند. در صورت درمان موفق بیماری زمینه‌ای معمولاً اختلال لیپوپروتئین اصلاح می‌شود. بیماری‌های ثانویه نیز می‌توانند منجر به تشدید بیمار ژنتیکی اولیه شوند.

■ کنترل هیپرلیپوپروتئینمی با رژیم غذایی

زمانی که تصمیم به درمان هیپرلیپوپروتئینمی گرفته شد، همیشه در ابتدا از رژیم غذایی استفاده می‌شود (مگر این که فرد بیماری آشکار عروق کرونری یا محیطی داشته باشد)؛ این کار ممکن است نیاز به درمان دارویی را مرتفع سازد. مبتلایان به هیپرکلسترولمی خانوادگی یا هیپرلیپیدمی مرکب خانوادگی همیشه به درمان دارویی نیاز دارند. کلسترول و چربی‌های اشباع شده و *Trans*، عوامل تغذیه‌ای اصلی هستند که LDL را افزایش می‌دهند.

چربی تام، سوکروز و به ویژه فروکتوز VLDL را افزایش می‌دهند. الکل به وسیلهٔ افزایش ترشح کبدی VLDL، سبب هیپرتری‌گلیسریدمی شدید می‌شود. سنتز و ترشح VLDL به وسیلهٔ

---

1. Lecithin: Cholesterol acyltransferase

دریافت کالری بیش از حد، افزایش می‌یابد. هنگامی که بیماران وزن کم می‌کنند، سطوح LDL و VLDL می‌تواند خیلی پایین‌تر از وقتی بشود که تعادل کالریک خنثی وجود دارد. تصمیم‌گیری در این خصوص که رژیم غذایی به تنهایی برای کنترل شرایط بیمار کافی است یا خیر، حداقل یک ماه پس از ثابت شدن وزن بیمار گرفته می‌شود.

کالری حاصل از چربی‌ها باید ۲۵-۲۰٪ کل کالری روزانه باشد، روزانه به طوری که چربی‌های اشباع آن کمتر از ۷٪ کل کالری و کلسترول آن کمتر از ۲۰۰mg در روز، در نظر گرفته شود. با این رژیم غذایی، کلسترول سرم بین ۲۰-۱۰٪ کاهش می‌یابد. افزایش مصرف کربوهیدرات‌های کمپلکس و فیبر توصیه شده است. همچنین باید چربی‌هایی *cis*-monounsaturated در رژیم غذایی غالب باشند. کاهش وزن و محدودیت دریافت کالری و عدم مصرف الکل خصوصاً برای بیماران با VLDL و IDL بالا، بسیار با اهمیت است.

اثر چربی‌های غذایی در بیماران دچار هیپرتری‌گلیسریدمی، بستگی زیادی به محل قرارگرفتن پیوندهای دوگانه در زنجیرهٔ کربن اسیدهای چرب دارد. اسیدهای چرب امگا - ۳ که در روغن ماهی وجود دارند (و نه آنهایی که منشأ گیاهی دارند)، PRAR-α[1] را فعال می‌کنند و می‌توانند در بعضی بیماران، تری‌گلیسریدها را به طور جدی پایین آورند. همچنین آنها اثرات ضدالتهابی و ضدآریتمی دارند. اسیدهای چرب امگا ۳ به صورت تری‌گلیسریدهای با منشأ دریایی یا به صورت داروهای حاوی استر اتیل اسیدهای چرب امگا ۳ با نسخه‌ی پزشک در دسترس هستند. دوز توصیه شده لووازا ۴g در روز است. در فرآورده‌های بدون نسخه باید میزان دوکوساهگزاانوئیک اسید و ایکوزاپنتاانوئیک اسید را تعیین کرد. این فرآورده‌ها باید به مقدار مناسبی مصرف شوند تا روزانه ۴g-۳ از این اسیدهای چرب دریافت شود. باید انواع بدون جیوه و سایر مواد آلوده کننده را استفاده نمود. در مقابل، اسیدهای چرب امگا - ۶ که در روغن‌های گیاهی دارند، نمی‌توانند سطوح تری‌گلیسرید بیماران را بالا ببرند.

بیماران مبتلا به شیلومیکرونمی اولیه و بعضی افراد دچار لیپمی مخلوط، باید یک رژیم غذایی به شدت محدود از نظر چربی دریافت کنند، به طوری که کل چربی غذایی بین ۱۰ تا ۲۰ گرم در روز بوده و 5g از آن روغن‌های گیاهی غنی از اسیدهای چرب ضروری باشد. در چنین مواردی، تجویز ویتامین‌های اضافی محلول در چربی هم لازم است.

هوموسیستئین که آغازگر روند تشکیل آتروم دراندوتلیوم است، می‌تواند به وسیله محدودکردن پروتئین تام دریافتی تا میزان ضروری برای جایگزینی این اسیدآمینه، کاهش یابد. مکمل اسیدفولیک به علاوه سایر ویتامین‌های B و همچنین تجویز بتائین (یک دهنده‌ی متیل) در هوموسیستئینمی شدید توصیه شده‌اند. جهت کاهش تولید تترامتیل آمین اکسید توسط فلور روده باید مصرف گوشت قرمز را به حداقل رساند؛ زیرا این ماده باعث آسیب به شریان‌ها می‌شود.

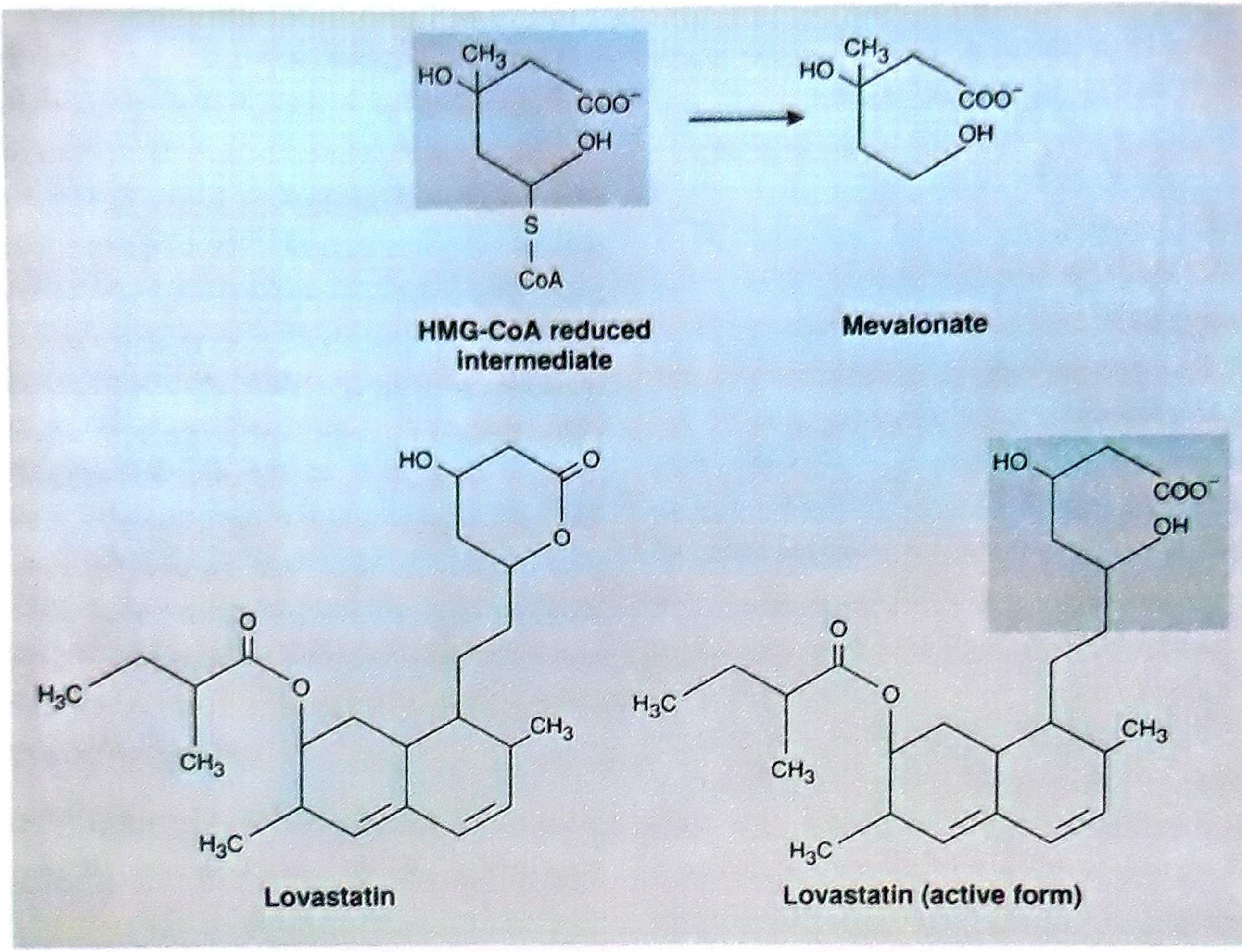
فارماکولوژی پایه و بالینی داروهای مورد استفاده در درمان هیپرلیپیدمی

تصمیم برای استفاده از دارو درمانی در هیپرلیپیدمی، باید براساس نقص فیزیولوژیک اختصاصی و توان آن برای ایجاد آترواسکلروز یا پانکراتیت باشد. داروهای پیشنهادی برای درمان اختلال لیپوپروتئینی مهم در جدول (۱-۳۵) ارائه شده‌اند. رژیم غذایی باید برای رسیدن به اثربخشی کامل رژیم دارویی، به طور مداوم رعایت شود. درمان دارویی هیپرلیپیدمی در زنان باردار، شیرده و زنانی که احتمال بارداری آنها وجود دارد، نباید انجام گیرد. تمام داروهایی که غلظت‌های لیپوپروتئین پلاسما را تغییر می‌دهند ممکن است مستلزم تغییر دوز داروهای ضدانعقاد باشند. اطفال مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی هتروزیگوت را می‌توان با رزین یا مهارکننده ردوکتاز درمان نمود. این درمان معمولاً پس از ۷ تا ۸ سالگی که میلین‌دار شدن دستگاه عصبی مرکزی کامل می‌شود، انجام می‌گیرد. تصمیم برای درمان هر کودک باید براساس سطح پلاسمایی LDL، دیگر عوامل خطرساز، سابقهٔ خانوادگی و سن او باشد. به طور کلی، درمان دارویی به ندرت پیش از ۱۶ سالگی در صورت نبود چند ریسک فاکتور یا دیس‌لیپیدمی ژنتیکی شدید ضرورت دارد.

مهارکننده‌های رقابتی HMG-CoA ردوکتاز (مهارکننده‌های ردوکتاز؛ "استاتین‌ها")

این ترکیبات آنالوگ‌های ساختمانی HMG-CoA (۳- هیدروکسی - ۳ متیل گلوتاریل - کوآنزیم A) (شکل ۳-۳۵) هستند. **لواستاتین، آتورواستاتین، فلوواستاتین، پراواستاتین، سیمواستاتین، روزوواستاتین** و **پیتاواستاتین** به این گروه تعلق دارند. بیشترین تأثیر این داروها در کاهش LDL است. سایر آثار شامل کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب عروقی با افزایش ثبات ضایعات آترواسکلروتیک می‌باشند. در حال حاضر آغاز درمان

1. Peroxisome Proliferator-Actirated



شکل ۳–۳۵. مهار HMG-CoA ردوکتاز. **بالا**: ترکیب بینابینی HMG-CoA که پیش‌ساز بلافاصله موالونات بوده و ترکیبی مهم در سنتز کلسترول می‌باشد. **پایین**: ساختمان لوواستاتین و فرم فعال آن که نشانگر شباهت آن با ترکیب بینابینی HMG-CoA است (ناحیه خاکستری).

با مهارکننده ردوکتاز بلافاصله پس از سندرم‌های کرونری حاد، صرف‌نظر از سطح لیپیدها به یک روش استاندارد تبدیل شده است.

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

لواستاتین و سیمواستاتین به صورت پیش‌داروهای لاکتونی غیرفعال می‌باشند که در دستگاه گوارش به مشتقات بتاهیدروکسیل فعال تبدیل می‌شوند، در حالی که پراواستاتین یک حلقه لاکتونی باز و فعال دارد. آتورواستاتین، روزوواستاتین و فلوواستاتین حاوی فلورین بوده و به هنگام مصرف فعال می‌باشند. جذب دوز مصرفی مهارکننده‌های ردوکتاز بین ۷۵–۴۰٪ می‌باشد، به جز فلوواستاتین که به طور کامل جذب می‌گردد. تمام مهارکننده‌های ردوکتاز برداشت عبور اول (first pass extraction) بالایی در کبد دارند. بیشتر داروی جذب شده در صفرا ترشح می‌شود ولی ۲۰–۵٪ آن از طریق ادرار دفع می‌گردد. نیمه عمر این داروها بین ۱ تا ۳ ساعت می‌باشد، به جز آتورواستاتین، پیتاواستاتین و روزوواستاتین که نیمه عمر آنها به ترتیب ۱۴ ساعت، ۱۲ ساعت و ۱۹ ساعت می‌باشد.

مکانیسم عمل

اولین مرحله جهت ساخت استرول به عهده HMG-CoA ردوکتاز می‌باشد. اشکال فعال مهارکننده‌های ردوکتاز، آنالوگ‌های ساختمانی ترکیب بینابینی HMG-CoA هستند (شکل ۳–۳۵) که طی سنتز موالونات توسط HMG-CoA ردوکتاز تولید می‌شوند. مهار نسبی آنزیم ردوکتاز به وسیله این آنالوگ‌ها می‌تواند ساخت ایزوپرونوئیدهایی نظیر یوبیکینون (ubiquinone) و دولیکول (dolichol) و پرنیلاسیون پروتئین‌ها را مهار کند؛ البته اهمیت داشتن این مسئله از لحاظ بیولوژیکی مشخص نیست. با این وجود، مهارکننده‌های ردوکتاز به وضوح باعث افزایش گیرنده‌های با تمایل بالا به LDL می‌شوند. این اثر با افزایش میزان کاتابولیسم LDL و افزایش برداشت پیش‌سازهای LDL (بقایای VLDL) توسط کبد، باعث کاهش LDL کل پلاسما می‌شود (شکل ۲–۳۵). به علت این که قسمت زیادی از این داروها هنگام اولین عبور کبدی به وسیله کبد از خون گرفته می‌شوند، بیشترین تأثیر آنها روی کبد است. برخی از این داروها ترجیحاً روی کبد تأثیر می‌گذارند که این را می‌توان به تفاوت‌های هر بافت در برداشت دارو نسبت داد.

همچنین طی درمان با این داروها کاهش مختصری در تری‌گلیسریدهای پلاسما و افزایش خفیفی در میزان کلسترول HDL روی می‌دهد.

مطالعات بالینی نشان داده که بسیاری از استاتین‌ها، سکتهٔ مغزی آتروترومبوتیک و حوادث کرونری جدید را به شدت کاهش می‌دهند. به نظر می‌رسد که مکانیسم‌هایی غیر از کاهش سطح لیپوپروتئین‌ها نقش دارند. استاتین‌ها دسترسی به گروه‌های ایزوپرنیل را در مسیر HMG-CoA برای پرنیلاسیون پروتئین‌ها کاهش می‌دهند و موجب کاهش پرنیلاسیون پروتئین‌های Rho و Rab می‌شوند. Rho پرنیله، Rho کیناز را فعال می‌کند که میانجی تعدادی از مکانیسم‌های دخیل در بیولوژی عروقی است. این یافته که کاهش حوادث کرونری جدید سریع‌تر از تغییرات در شکل پلاک‌های شریانی روی می‌دهد بر اهمیت این اثرات پلیوتروپیک تأکید می‌کند. به همین ترتیب، کاهش پرنیلاسیون Rab، انباشت پروتئین Aβ را در نورون‌ها کاهش می‌دهد که احتمالاً در کاهش تظاهرات بیماری آلزایمر نقش دارد.

کاربردهای درمانی و مقدار مصرف دارو

در بیماری‌هایی که سطح پلاسمایی LDL افزایش یافته است، مهارکننده‌های ردوکتاز به تنهایی یا همراه با رزین‌ها، ezetimibe یا نیاسین مؤثر می‌باشند. خانم‌های حامله، شیرده یا خانم‌هایی که ممکن است حامله شوند نباید از این داروها استفاده کنند. از این داروها تنها برای اطفالی می‌توان استفاده کرد که دچار هیپرکلسترولمی خانوادگی یا هیپرلیپیدمی مخلوط خانوادگی هستند.

از آنجا که سنتز کلسترول به طور عمده در شب صورت می‌گیرد، مهارکننده‌های ردوکتاز به جز آتورواستاتین، روزوواستاتین و پیتاواستاتین) باید در ابتدای شب داده شوند. اگر دارو همراه با غذا مصرف شود جذب آن افزایش می‌یابد (به جز پراواستاتین و پیتاواستاتین). دوز روزانه لواستاتین از ۰mg تا ۸۰mg متغیر است. تأثیر پراواستاتین در حداکثر دوز توصیه شده (۸۰mg در روز) تقریباً معادل لواستاتین است. قدرت سیمواستاتین تقریباً دوبرابر بوده و به میزان ۸۰mg–۵ در روز تجویز می‌شود. به علت افزایش احتمالی میوپاتی با دوز ۸۰mg/d، FDA تعیین دوز سیمواستاتین و ترکیب ازتیمیب / سیمواستاتین را در سال ۲۰۱۱ بررسی کرد. پیتاواستاتین روزانه به صورت دوزهای ۴mg–۱ تجویز می‌شود. به نظر می‌رسد قدرت فلوواستاتین تقریباً نصف لواستاتین باشد و با دوز روزانه ۸۰mg–۱۰ تجویز می‌گردد. آتورواستاتین با دوز ۸۰mg–۱۰ در روز داده می‌شود و روزوواستاتین که داروی بسیار مؤثری جهت هیپرکلسترولمی شدید است با دوز ۴۰mg–۵ در روز تجویز می‌گردد. منحنی دوز - پاسخ در پراواستاتین و به خصوص فلوواستاتین در بیمارانی که هیپرکلسترولمی متوسط تا شدید دارند تمایل به صاف شدن در بالاترین قسمت طیف دوزاژ دارد، در حالی که در مورد سایر استاتین‌ها بیشتر حالت خطی دارد.

سمیت

در بعضی بیماران، افزایش فعالیت آمینوترانسفرازهای سرم (تا سه برابر غلظت طبیعی) دیده می‌شود. این افزایش اغلب متناوب بوده و همراه با دیگر شواهد سمیت کبدی نمی‌باشد. در صورتی که غلظت آمینوترانسفراز به طور مکرراندازه‌گیری شده و ثابت باشد، و بیمار نیز فاقد علامت باشد، می‌توانیم درمان را ادامه دهیم. در برخی از بیماران که بیماری کبدی زمینه‌ای داشته یا سابقهٔ اعتیاد به الکل دارند، غلظت آمینوترانسفرازها می‌تواند تا سه برابر نرمال افزایش داشته باشد. این اثر نشانهٔ شدت بیشتر سمیت کبدی است. در بیماران مبتلا به سمیت کبدی، کاهش شدید LDL، ناخوشی و بی‌اشتهایی مشاهده می‌گردد. در این گروه از بیماران و بیماران بدون علامتی که فعالیت آمینوترانسفرازها به طور ثابتی به بیش از ۳ برابر حدطبیعی افزایش یافته، دارو باید بلافاصله قطع شود. دوز مهارکننده‌های ردوکتاز باید در بیماران مبتلا به بیماری پارانشیمال کبدی، آسیایی‌ها و افراد مسن با احتیاط و کاهش یافته داده شود، بیماری شدید کبدی می‌تواند مانع از استفاده دارو گردد. عموماً سطح آمینوترانسفرازها باید در ابتدای درمان، بعد از ۱ تا ۲ ماه و سپس (در صورت ثابت بودن) هر ۶ تا ۱۲ ماه یکباراندازه‌گیری شود. در صورتی که بیمار سایر داروهایی که می‌توانند با استاتین‌ها تداخل کنند را مصرف کند باید ارزیابی سطح آنزیم‌ها با فواصل صورت گیرد. مصرف زیاد الکل می‌تواند سمیت کبدی استاتین‌ها را افزایش دهد. غلظت گلوکز ناشتا در صورت مصرف استاتین می‌تواند ۷mg/dL–۵ افزایش یابد. مطالعات طولانی‌مدت نشان داده‌اند که در بیمارانی که استانی مصرف می‌کنند، یک افزایش جزئی اما مهم در بروز دیابت نوع II دیده می‌شود؛ بیشتر این بیماران پیش از درمان سابقه پره دیابت داشته‌اند.

در بیمارانی که مهارکننده‌ی ردوکتاز دریافت می‌کنند، افزایش خفیف فعالیت کراتین‌کیناز در پلاسما مشاهده شده است. این افزایش معمولاً همراه با یک فعالیت فیزیکی سنگین بروز می‌کند. به ندرت، بیماران تحت درمان با مهارکننده ردوکتاز ممکن است افزایش واضح در فعالیت کراتین‌کیناز داشته باشند. این گونه بیماران اغلب از درد یا ضعف عمومی عضلاتی اسکلتی رنج می‌برند. اگر دارو قطع نشود ممکن است میوگلوبینوری و حتی توقف کار کلیه رخ دهد. میوپاتی ممکن است در درمان تک‌دارویی روی دهد، اما در صورتی که همزمان از داروهای معینی استفاده شود، میزان بروز آن افزایش می‌یابد. واریاسیون ژنتیکی در یک ناقل آنیون (OATP1B1) با میوپاتی و رابدومیولیز شدید بر اثر استاتین‌ها

ارتباط دارد. امروزه واریاسیون در ژن *SLCO1B1*، که این پروتئین را رمز می‌کند، قابل بررسی است (فصل ۵).

کاتابولیسم لواستاتین، سیمواستاتین و آتورواستاتین عمدتاً به کمک سیتوکروم CYP3A4 صورت می‌گیرد، در حالی که در مورد فلوواستاتین و رزوواستاتین و به مقدار کم‌تر پیتاواستاتین با واسطه CYP2C9 انجام می‌شود. پراواستاتین از سایر راه‌ها (از جمله سولفاسیون) کاتابولیزه می‌شود. مهارکننده‌های ردوکتاز وابسته به 3A4، در صورتی که همزمان از داروهای مهارکننده یا رقابت کننده با سیتوکروم 3A4 استفاده شود، در پلاسما تجمع خواهند یافت. این داروها عبارتند از: ماکرولیدها، سیکلوسپورین، کتوکونازول و هم خانواده‌های آن، مهارکننده‌های پروتئاز HIV، تاکرولیموس، نفازودون، فیبرات‌ها و پاروکستین و ونلافاکسین (و داروهای دیگری که در فصل ۴ و ۶۶ آمده‌اند). استفاده همزمان از مهارکننده‌های ردوکتاز و آمیودارون یا وراپامیل نیز موجب افزایش خطر میوپاتی می‌گردد.

به عکس، داروهایی نظیر فنی‌توئین، گریزئوفولوین، باربیتورات‌ها، ریفامپین و تیازولیدین دیون‌ها موجب افزایش CYP3A4 شده و غلظت پلاسمایی مهارکننده‌های ردوکتاز وابسته به 3A4 را کاهش می‌دهند. به همین صورت، داروهای رقابت کننده با آنزیم CYP2C9 نظیر کتوکونازول و هم خانواده‌های آن، مترونیدازول، سولفین‌پیرازون، آمیودارون و سایمتیدین ممکن است سطح پلاسمایی فلوواستاتین و روزوواستاتین را افزایش دهند، ظاهراً پراواستاتین و روزوواستاتین داروی انتخابی برای مصرف همزمان با وراپامیل، داروهای ضدقارچ گروه کتوکونازول، ماکرولیدها، و سیکلوسپورین می‌باشد. دوز داروها باید کم باشد و بیماران به طور مرتب بررسی و کنترل شوند. در صورتی که همزمان با مصرف لواستانین، سیمواستاتین و آتورواستاتین، روزانه بیش از ۱ لیتر آب گریپ‌فروت استفاده شود، سطح پلاسمایی دارو افزایش خواهد یافت. تمام استاتین‌ها گلیکولیزه می‌شوند و به همین دلیل با جم-فیبروزیل تداخل دارند.

فعالیت کراتین‌کیناز بایستی در بیمارانی که همزمان از داروی دیگر (با احتمال تداخل) استفاده می‌کنند، به طور منظم‌اندازه‌گیری شود. در تمامی بیماران، سطح کراتین‌کیناز ابتدا بایستی پیش از درمان کنترل شود. در صورت بروز درد، حساسیت به لمس یا ضعف عضلانی قابل توجه، فعالیت کراتین‌کیناز بایستی بلافاصله‌اندازه-گیری شود و اگر فعالیت آن به میزان قابل توجهی افزایش یافته باشد، دارو بلافاصله قطع گردد. پس از قطع درمان، میوپاتی فوراً از بین می‌رود. اگر ارتباط میوپاتی با مصرف دارو واضح نیست می-توان دارو را با نظارت دقیق مجدداً شروع کرد. میوپاتی در غیاب افزایش فعالیت کراتین‌کیناز گزارش شده است. به ندرت سندرم‌های افزایش حساسیت از جمله بیماری شبه‌لوپوس، نوروپاتی محیطی، درماتومیوزیت و میوپاتی اتوایمیون گزارش شده است.

این نوع میوپاتی با درد شدید و ضعف در ماهیچه‌های پروگزیمال تظاهر می‌یابد که حتی پس از قطع مصرف استاتین، بهبود نمی‌یابد.

در مواقعی که بیماری جدی یا تروما روی می‌دهد و همین طور قبل از اعمال جراحی بزرگ، به منظور به حداقل رساندن سمیت کبدی و عضلانی، مصرف این داروها باید به طور موقت قطع گردد.

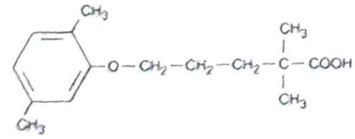
استفاده از **برنج مخمر قرمز** (یکی از محصولات تخمیر که دارای فعالیت استاتینی است) توصیه نمی‌شود؛ زیرا مقدار استاتین موجود در آن به شدت متغیر بوده و برخی از فرآورده‌ها حاوی یک نفروتوکسین به نام سیترینین هستند. ایمنی طولانی‌مدت این فرآورده‌ها که معمولاً حاوی تعداد زیادی ترکیبات آلی کمتر شناخته شده هستند، اثبات نشده است.

مشتقات اسیدفیبریک (فیبرات‌ها)

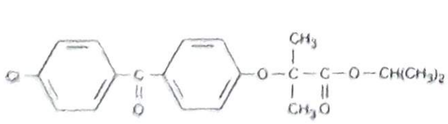
ژمفیبروزیل (gemfibrozil) و **فنوفیبرات** (fenofibrate) سطوح VLDL و در برخی بیماران LDL را کاهش می‌دهند. یک عضو دیگر این خانواده بزافیبرات (bezafibrate) هنوز به بازار دارویی آمریکا راه نیافته است.

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

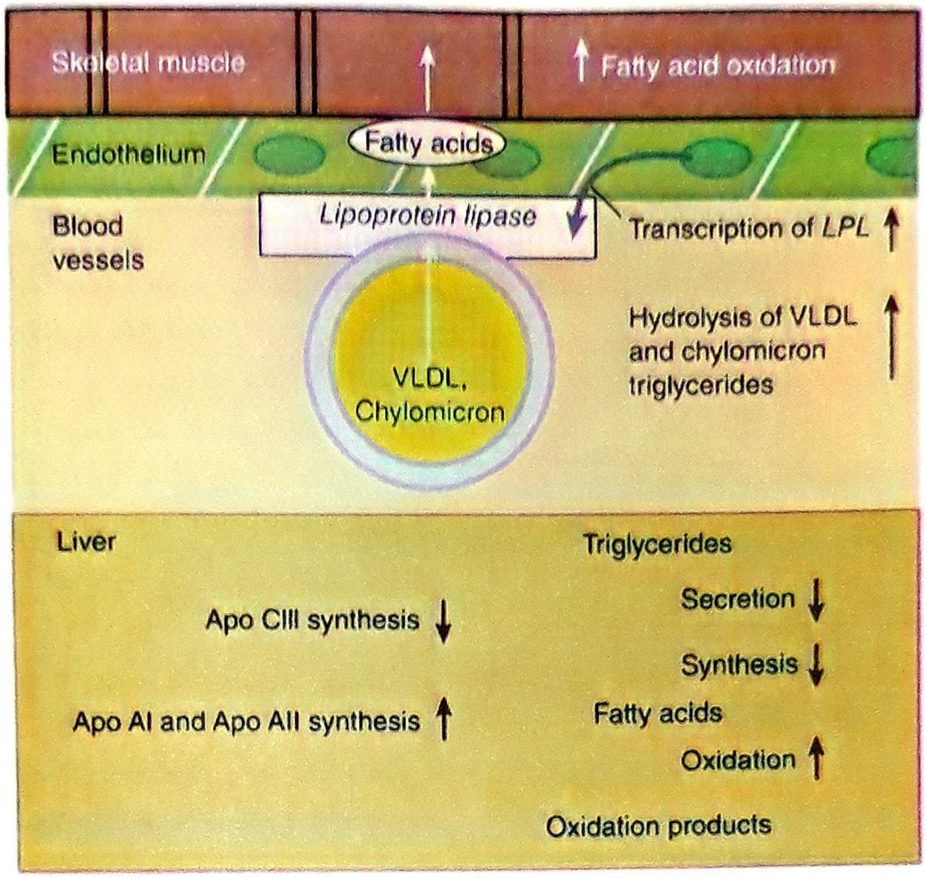
ژمفیبروزیل متناسب با دوز مصرفی از روده جذب شده و اتصال محکمی به پروتئین‌های پلاسمایی دارد. این دارو دستخوش گردش روده‌ای - کبدی قرار گرفته و به آسانی از جفت می‌گذرد. نیمه عمر آن ۱/۵ ساعت است. ۷۰٪ از آن (عمدتاً بدون تغییر) از کلیه‌ها دفع می‌شود. با این حال، کبد مقداری از دارو را به هیدروکسی‌متیل، کربوکسیل یا مشتقات کینول تغییر می‌دهد. فنوفیبرات یک ایزوپروپیل استر است که در روده، به طور کامل هیدرولیز می‌گردد. نیمه عمر پلاسمایی آن ۲۰ ساعت است. ۶۰٪ از آن به صورت گلوکورونید از ادرار دفع شده و در حدود ۲۵٪ از آن از طریق مدفوع خارج می‌شود.



Gemfibrozil



Fenofibrate



شکل ۴-۳۵. اثرات کبدی و محیطی فیبرات‌ها. این اثرات با واسطهٔ فعال‌سازی PPAR-α است که بیان چندین پروتئین را تعدیل می‌کند.

مکانیسم عمل

این داروها عمدتاً به صورت یک لیگاند برای تنظیم کننده نسخه‌برداری هسته‌ای با نام PPAR-α (تکثیرکننده پروکسیزوم - گیرنده فعال شده آلفا) عمل می‌کنند. نسخه‌برداری از لیپوپروتئین لیپاز، apoA-I و apoA-II را افزایش و از apoC-III (یک مهارکنندهٔ لیپولیز) را کاهش می‌دهند. یک تأثیر مهم، افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد و عضلهٔ مخطط است (شکل ۴-۳۵). آنها موجب افزایش لیپولیز تری‌گلیسرید لیپوپروتئین (توسط لیپوپروتئین لیپاز) می‌گردند. لیپولیز داخل سلولی در بافت چربی کاهش می‌یابد. کاهشی در سطح VLDL پلاسما مشاهده می‌شود که تا حدی ناشی از کاهش ترشح کبدی است. در اکثر بیماران، سطح LDL تنها به طور متوسط کاهش می‌یابد. با این حال، در تعدادی از بیماران (به ویژه در افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی مرکب) سطح LDL (همزمان با کاهش تری‌گلیسریدها) افزایش می‌یابد. سطح کلسترول HDL به طور متوسط افزایش می‌یابد. بخشی از افزایش مشهود سطح کلسترول HDL به واسطه تأثیر مستقیم آن بر کاهش محتوای تری‌گلیسرید پلاسما و کاهش مبادله تری‌گلیسریدها به HDL به جای استرهای کلستریل است.

مصارف درمانی و میزان مصرف

این داروها در مواردی از هیپرتری‌گلیسریدمی که در VLDL غالب است و همچنین در دیس‌بتالیپوپروتئینمی به کار می‌روند. آنها همچنین ممکن است در درمان هیپرتری‌گلیسیریدمی ناشی از مهارکننده‌های پروتئاز ویروسی مفید باشند. دوز معمول ژمفیبروزیل ۶۰۰mg خوراکی یک یا دوبار در روز است. دوز فنوفیبرات (Tricor)، یک تا سه قرص ۴۸ میلی‌گرمی در روز (یا یک قرص ۱۴۵ میلی‌گرمی) می‌باشد. جذب ژمفیبروزیل به وسیله مصرف همزمان با غذا افزایش می‌یابد.

سمیت

عوارضی همچون راش‌های جلدی، علایم گوارشی، میوپاتی، آریتمی‌ها، هیپوکالمی و سطوح بالای آمینوترانسفرازها یا آلکالین فسفاتاز در خون به ندرت گزارش شده‌اند. تعداد کمی از بیماران دچار کاهش تعداد گویچه‌های سفید یا هماتوکریت می‌شوند. هر دو دارو باعث تقویت اثر ضدانعقادی‌های کومارینی یا ایندانديون می‌شوند و لذا باید در طی درمان، دوز این داروها تنظیم گردد. رابدومیولیز به ندرت اتفاق افتاده است. چنان که به بیمارانی که مهارکننده‌های ردوکتاز مصرف می‌کنند، فیبرات نیز داده شود، خطر

میوپاتی وجود دارد. فنوفیبرات، فیبرات انتخابی جهت استفاده هم‌زمان با استاتین است. در مبتلایان به اختلال عملکرد کبدی یا کلیوی باید از تجویز این داروها اجتناب کرد. مصرف این داروها با افزایش متوسطی در شیوع سنگ‌های کلسترولی صفراوی همراه می‌باشد که نشانگر افزایش محتوای کلسترول صفرا است. لذا فیبرات‌ها باید در بیمارانی که دچار بیماری مجاری صفراوی بوده یا ریسک بالایی دارند، مثل زنان، بیماران چاق یا بومی‌های آمریکا با احتیاط مصرف شوند.

نیاسین (اسید نیکوتینیک)

نیاسین (نه نیاسینامید) سطوح پلاسمایی تری‌گلیسرید و LDL و Lp(a) را در اغلب بیماران کاهش می‌دهد. این دارو اغلب سطوح HDL را به میزان قابل توجهی بالا می‌برد. از لحاظ تاریخی، درمان‌های ترکیبی شامل نیاسین در سه کارآزمایی آنژیوگرافیک با پسرفت ضایعات اسکلروتیک عروق کرونری همراه بوده‌اند؛ در یک کارآزمایی دیگر نیز که بیماران نیاسین را به تنهایی دریافت کرده بودند، افزایش طول عمر مشاهده شد.

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

نیاسین یک ویتامین محلول در آب است (B_3). این ماده در بدن تبدیل به آمید شده و در ترکیب ساختمان نیاسید آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD) به کار می‌رود. NAD نقش مهمی در متابولیسم انرژی دارد. نیاسین در دوزهای فارماکولوژیک، اثرات مهمی بر متابولیسم لیپیدها دارد که به خوبی شناخته شده نیست. نیاسین به صورت تغییر نیافته و همچنین به صورت چندین متابولیت از ادرار دفع می‌شود. N- متیل نیکوتین آمید، تغییراتی در گروه‌های متیل به وجود می‌آورد که گهگاه می‌تواند منجر به ماکروسیتوز اریتروسیت‌ها شود، مشابه به آنچه در کمبود فولات یا ویتامین B12 رخ می‌دهد.

مکانیسم عمل

نیاسین ترشح VLDL را مهار کرده، در نتیجه تولید LDL کاهش می‌یابد (شکل ۲-۳۵). افزایش پاکسازی VLDL از خون به وسیله مسیر لیپوپروتئین لیپاز جزء تأثیرات نیاسین در جهت کاهش تری‌گلیسرید است. با به حرکت درآمدن کلسترول از بافت‌های ذخیره‌ای، دفع استرول‌های خنثی در مدفوع به طور حاد افزایش یافته و ثبات جدیدی برقرار می‌شود. سرعت کاتابولیسم HDL کاهش می‌یابد. نیاسین باعث کاهش قابل توجه سطح فیبرینوژن و افزایش سطح فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA) می‌شود. نیاسین یک مهارکننده قوی سیستم لیپاز داخل سلولی از طریق سیگنال‌دهی با واسطه گیرنده در بافت چربی می‌باشد و احتمالاً با کاهش میزان ورود اسیدهای چرب به کبد باعث کاهش تولید VLDL می‌شود. با این وجود، مهار مداوم لیپولیز به اثبات نرسیده است.

کاربردهای درمانی و مقدار مصرف دارو

در اکثر مبتلایان به هیپرکلسترولمی خانوادگی هتروزیگوت و سایر اشکال هیپرکلسترولمی، نیاسین همراه با یک رزین یا یک مهارکننده ردوکتاز می‌تواند سطح LDL را به حد طبیعی برساند. در برخی مبتلایان به نفروز نیز می‌بایست از همین ترکیب درمانی استفاده کرد. در لیپمی مخلوط شدید که پاسخ ناقصی به رژیم غذایی می‌دهد، نیاسین اغلب سطح تری‌گلیسرید پلاسما را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد و این اثر توسط اسیدهای چرب امگا - ۳ تقویت می‌گردد. همچنین این دارو در مبتلایان به هیپرلیپوپروتئینمی مرکب و بیماران دچار دیس‌بتالیپوپروتئینمی مفید است. نیاسین به طور واضح مؤثرترین عامل افزایش دهنده سطوح کلسترول HDL و تنها عامل کاهنده Lp(a) می‌باشد.

برای درمان هیپرکلسترولمی خانوادگی هتروزیگوت، اکثر بیماران روزانه به ۶g-۲ نیاسین خوراکی نیاز دارند؛ بیش از این مقدار نباید تجویز شود. برای سایر انواع هیپرکلسترولمی و برای هیپرتری‌گلیسریدمی معمولاً روزانه ۳/۵g-۱/۵ کافی است. نیاسین کریستالی می‌بایست در دوزهای منقسم و همراه با غذا مصرف شود. میزان مصرف می‌بایست از ۱۰۰mg دو یا سه بار در روز، آغاز شده و به تدریج افزایش یابد.

سمیت

اکثر بیماران با شروع مصرف دارو یا زمانی که دوز آن افزوده می‌شود، بعد از مصرف هر دوز دارو دچار یک وازودیلاتاسیون جلدی بی‌خطر و احساس ناخوشایندی از گرما می‌شوند. مصرف ۳۲۵g-۸۱ آسپیرین حدود نیم ساعت قبل از نیاسین باعث تخفیف آثار پروستاگلاندینی مذکور می‌گردد. همچنین می‌توان از ناپروکسن (۲۲۰ میلی‌گرم یک بار در روز) برای رفع گرگرفتگی استفاده کرد. معمولاً در عرض چند روز، در دوزهای روزانه بیش از ۳g-۱/۵، نسبت به این عوارض جانبی، تاکی‌فیلاکسی به وجود می‌آید. پزشک باید این گرگرفتگی و علت ایجاد آن را که وازودیلاتاسیون بی‌خطر مویرگ‌های پوست می‌باشد، به بیمار توضیح دهد تا انتظار آن را داشته باشد. خارش، بثورات جلدی، خشکی پوست و مخاط و آکانتوزیس نیگریکانس گزارش شده‌اند. با بروز آکانتوزیس باید درمان قطع گردد زیرا همراه با مقاومت نسبت به انسولین است. برخی بیماران دچار تهوع و احساس ناراحتی در شکم می‌شوند. بسیاری از می‌توانند دارو را با دوز کمتر، مهارکننده اسید معده یا

همراه با آنتی اسید فاقد آلومینیم ادامه دهند. این دارو نباید در بیماران دچار بیماری پپتیک شدید تجویز شود.

سطح آمینوترانسفرازها ممکن است تا ۲ برابر افزایش یابد که معمولاً با اثر سمی شدید بر روی کبد همراه نیست. با این وجود باید به صورت پایه‌ای و به طور منظم عملکرد کبدی را بررسی کرد. به طور نادر ممکن است سمیت شدید کبدی بروز کند که در این صورت قطع دارو الزامی است. با مصرف بدون نسخه فرآورده‌های آهسته رهش نیاسین، اختلال شدید در عملکرد کبد – از جمله نکروز حاد کبدی – مشاهده شده است. یک فرآورده جدید آهسته رهش، نیاسپان، با دوز روزانه 2g (یا کمتر) به هنگام خواب معرفی شده که موجب نارسایی حاد کبدی نمی‌شود. تحمل کربوهیدرات‌ها نیز ممکن است به ویژه در افراد چاق مختل شود اما این عارضه نیز برگشت‌پذیر است. با وجود این در بعضی بیماران مبتلا به دیابت مخفی، ممکن است اثر مذکور به طور کامل برگشت نکند. نیاسین را می‌توان برای بیماران دیابتی تحت درمان با انسولین و برخی از بیمارانی که داروهای خوراکی می‌گیرند، تجویز نمود؛ اما ممکن است مقاومت به انسولین افزایش یابد. در این موارد می‌توان دوز انسولین یا داروی خوراکی را افزایش داد. این دارو در بعضی بیماران باعث هیپراوریسمی و گاهی اوقات نقرس می‌شود. در صورت لزوم می‌توان از آلوپورینول همراه با نیاسین استفاده کرد. ماکروسیتوز گلبول‌های قرمز در دوز بالای نیاسین معمولاً دیده می‌شود و دلیلی جهت قطع درمان نیست. کمبود قابل توجه پلاکت‌ها به ندرت رخ می‌دهد و یا قطع درمان قابل بازگشت است. به ندرت همراه با مصرف نیاسین، آریتمی‌ها (اکثراً دهلیزی) و ادم ماکول گزارش شده است. باید به بیماران توصیه شود که بروز تاری در دید دور را گزارش دهند. نیاسین ممکن است باعث افزایش تأثیر داروهای ضد فشارخون شود که نیازمند تنظیم دوز این داروها است. ناهنجاری‌های مادرزادی در حیواناتی گزارش شده که دوز بسیار زیادی مصرف می‌کرده‌اند.

رزین‌های متصل شونده به اسیدهای صفراوی

کولستیپول، **کلستیرامین** و **کلسولام** (colesevelam) فقط در هیپرلیپوپروتئینمی ناشی از افزایش غلظت LDL مفید هستند. بیمارانی که همزمان با افزایش غلظت LDL، دچار هیپرتری‌گلیسریدمی نیز هستند، ممکن است در حین درمان با رزین‌ها به افزایش غلظت VLDL گرفتار شوند.

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

ترکیبات متصل شونده به اسید صفراوی، رزین‌های مبادله کننده‌ی کاتیونی بزرگی هستند، که در آب حل نمی‌شوند. آنها در مجرای روده با اسیدهای صفراوی پیوند یافته و مانع از جذب آنها می‌شوند. خود رزین قابل جذب نیست.

مکانیسم عمل

اسیدهای صفراوی که متابولیت‌های کلسترول هستند، به طور طبیعی به طور مؤثری در ناحیهٔ ژژونوم و ایلئوم جذب مجدد می‌یابند (شکل ۲-۳۵). وقتی که رزین‌ها تجویز می‌شوند، دفع روده‌ای این اسیدها تا ۱۰ برابر افزایش می‌یابد. در نتیجه کلیرانس کلسترول به دلیل افزایش تبدیل آن به اسیدهای صفراوی در کبد افزایش می‌یابد. تبدیل کلسترول به اسید صفراوی از طریق ۷ – آلفا – هیدروکسیلاسیون صورت گرفته و در حالت عادی به وسیله پس‌نورد منفی توسط اسیدهای صفراوی کنترل می‌شود. کاهش فعال‌سازی گیرندهٔ FXR توسط اسیدهای صفراوی ممکن است باعث افزایش تری‌گلیسریدهای پلاسمایی بشود، اما همزمان ممکن است متابولیسم گلوکز را در افراد دیابتی بهبود بخشد. این اثر به علت افزایش ترشح اینکرتین شبه‌گلوکاگونی پپتید – ۱ از روده است که ترشح انسولین را افزایش می‌دهد. افزایش برداشت LDL و IDL از پلاسما، ناشی از افزایش تعداد گیرنده‌های LDL در کبد می‌باشد. به همین دلیل، رزین‌ها در بیمارانی که دارای هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت بوده و گیرنده‌هایشان هیچ عملکردی ندارند، بی‌اثر می‌باشند، اما ممکن است در بیمارانی که گیرنده‌ی آنها تا حدودی عملکرد دارد و بیماران هتروزیگوت مختلط دچار نقص این گیرنده‌ها، مفید باشند.

مصارف درمانی و مقدار دارو

رزین‌ها در درمان بیماران دچار هیپرکلسترولمی اولیه به کار رفته و هنگامی که با حداکثر دوز مصرف شوند، کلسترول LDL را تقریباً ۲۰٪ کاهش می‌دهند. اگر این رزین‌ها برای درمان افزایش LDL در افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی مختلط مصرف شوند، ممکن است سبب افزایش غلظت VLDL شده که در این صورت نیاز به اضافه کردن یک داروی ثانویه مانند فیبرات یا نیاسین دارند. رزین‌ها همچنین در ترکیب با داروهای دیگر مصرف می‌شوند تا اثر بیشتری در کاهش کلسترول، به وجود آورند (به ادامه بحث رجوع کنید). علاوه بر استفاده رزین‌ها در هیپرلیپیدمی، ممکن است از آنها در رفع خارش در بیمارانی که کلستاز داشته و کسانی که تجمع اسیدهای صفراوی در بدن دارند، استفاده شود. رزین‌ها با گلیکوزیدهای دیژیتال پیوند می‌شوند، لذا در مسمومیت شدید با دیژیتال‌ها می‌توان از آنها استفاده نمود.

کولستیپول و کلستیرامین به شکل محصولات گرانولی در دسترس می‌باشند. یک افزایش تدریجی مقدار دارو از ۴ یا ۵ گرم در روز به 20g در روز به طور خوراکی توصیه شده است. دوز کلی

۳۲g-۳۰ در روز ممکن است برای ایجاد حداکثر اثر لازم گردد. دوز معمول جهت مصرف در کودکان ۲۰g-۱۰ در روز می‌باشد. رزین گرانولار را با آب یا آب‌میوه مخلوط کرده و برای ۱ دقیقه نگه می‌دارند تا آب به خود بگیرد. کولستیپول نیز به صورت قرص‌های یک گرمی موجود است که باید یک قرص به شکل کامل مصرف گردد و حداکثر دوز آن ۱۶g می‌باشد. کولسولام به صورت قرص‌های ۶۲۵ میلی‌گرمی و سوسپانسیون (۳۷۵۰mg-۱۸۷۵ در هر پاکت) موجود است. حداکثر دوز آن ۶ قرص یا ۳۷۵۰mg سوسپانسیون آن در روز می‌باشد. رزین‌ها باید در دو یا سه دوز به همراه غذا خورده شوند.

سمیت

شایع‌ترین عارضهٔ جانبی رزین‌ها یبوست و احساس نفخ شکم می‌باشد که معمولاً به آسانی توسط افزایش فیبر در رژیم غذایی، برطرف می‌شود. از رزین‌ها نباید در افراد مبتلا به دیورتیکولیت استفاده کرد. سوزش سردل و اسهال گاهی اوقات گزارش شده است. در بیمارانی که سابقهٔ بیماری روده یا کلستاز داشته‌اند، استئاتوره ممکن است رخ دهد. اختلال در جذب ویتامین K به ندرت ممکن است روی دهد که منجر به کاهش پروترومبین می‌گردد. زمان پروترومبین باید مکرراً در بیمارانی که رزین و داروهای ضدانعقادی می‌گیرند،اندازه‌گیری شود. اختلال در جذب اسید فولیک به ندرت گزارش شده است. افزایش تشکیل سنگ‌های صفراوی خصوصاً در افراد چاق، یکی از عوارض پیش‌بینی شدهٔ رزین‌هاست ولی در عمل به ندرت رخ می‌دهد.

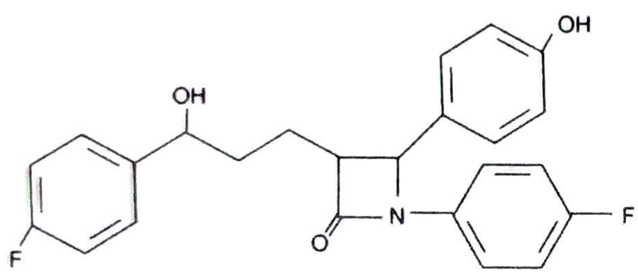
جذب بعضی داروهای خاص شامل داروهای دارای بار کاتیونی یا خنثی و نیز آنیون‌ها، ممکن است با مصرف رزین‌ها مختل شود. از جملهٔ این داروها گلیکوزیدهای دیژیتال، تیازیدها، وارفارین، تتراسیکلین، تیروکسین، املاح آهن، پراواستاتین، فلوواستاتین، ازتمیب، اسید فولیک، فنیل بوتازون، آسپیرین و اسید آسکوربیک می‌باشند. برای اطمینان از جذب کافی، همه داروهای دیگر (بجز نیاسین) باید یک ساعت قبل یا حداقل ۲ ساعت بعد از رزین‌ها مصرف شوند. کولسولام به دیگوکسین، وارفارین یا مهارکننده‌های ردوکتاز متصل نمی‌شود.

مهارکننده‌های جذب استرول در روده

ازتیمیب (ezetimibe) جذب روده‌ای فیتواسترول‌ها و کلسترول را مهار می‌کند. اضافه کردن ازتیمیب به درمان استاتینی، موجب افزایش اثر آن، کاهش سطح LDL و کاهش بیشتر در قطر پلاک‌های آترواسکلروتیک می‌شود.

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

ازتیمیب به آسانی در روده جذب شده و به یک گلوکورونید فعال کونژوگه می‌شود و طی ۲۴-۱۲ ساعت به حداکثر سطوح خونی می‌رسد. این دارو متحمل گردش روده‌ای - کبدی می‌گردد. نیمه عمر آن ۲۲ ساعت است. تقریباً ۸۰٪ از دارو در مدفوع دفع می‌شود. غلظت‌های پلاسمایی ازتیمیب به هنگامی که به همراه فیبرات‌ها داده شود به میزان قابل توجهی افزایش یافته و زمانی که به همراه کلستیرامین داده شود کاهش می‌یابند. رزین‌های دیگر نیز ممکن است جذب آن را کاهش دهند. تداخل اثر قابل ملاحظه‌ای با وارفارین یا دیگوکسین وجود ندارد.



Ezetimibe

مکانیسم عمل

ازتیمیب یک مهارکنندهٔ انتخابی جذب روده‌ای کلسترول و فیتواسترول‌ها است. پروتئین انتقال دهنده‌ای با نام NPCIL1 هدف این دارو است. این دارو حتی در غیاب کلسترول رژیم غذایی نیز مؤثر است، زیرا بازجذب کلسترول ترشح شده در صفرا را مهار می‌نماید.

موارد مصرف درمانی و میزان مصرف

تأثیر بر روی جذب کلسترول در محدودهٔ دوز ۲۰mg/d-۵ ثابت می‌باشد. بنابراین، یک دوز منفرد روزانه به میزان ۱۰mg مورد استفاده قرار می‌گیرد. متوسط میزان کاهش LDL با ازتیمیب تنها در بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی اولیه در حدود ۱۸٪ به همراه افزایش مختصر در HDL می‌باشد. این دارو در بیماران مبتلا به فیتواسترولمی نیز مؤثر است. ازتیمیب به طور آشکاری با مهارکننده‌های ردوکتاز اثر سینرژیستیک دارد و موجب کاهش LDL به میزان ۲۵٪ بیش از میزان به دست آمده با مهارکننده ردوکتاز تنها می‌گردد.

سمیت

به نظر نمی‌رسد که ازتیمیب سوبسترایی برای آنزیم‌های سیتوکروم P450 باشد. نتایج تا به امروز میزان بروز پایینی از اختلال برگشت‌پذیر عملکرد کبدی به همراه افزایش اندکی در میزان بروز

آن در زمان تجویز به همراه یک مهارکنندهٔ ردوکتاز را نشان می‌دهند. میوزیت به ندرت گزارش شده است.

مهار پروتئین میکروزومی انتقال دهنده‌ی تری‌گلیسرید

MTP (پروتئین میکروزومی انتقال دهنده‌ی تری‌گلیسرید)، نقش مهمی در افزودن تری‌گلیسریدها به VLDLهای در حال تولید (در کبد) و به شیلومیکرون‌ها (در روده) دارد. مهار این پروتئین سبب کاهش ترشح VLDL و در نتیجه کاهش LDL در پلاسما می‌شود. **لوپیتامید** (مهارکننده‌ی MTP) در حال حاضر در دسترس است اما استفاده از آن محدود به افراد هموزیگوس مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی است. این دارو در برخی افراد موجب تجمع تری‌گلیسریدها در کبد می‌شود. ترانس آمینازها نیز ممکن است افزایش یابند. جهت جلوگیری از استئاتوره، بیماران باید از یک رژیم کم‌چربی استفاده کنند، از طرفی باید راهکاری جهت به حداقل رساندن کمبود مواد مغذی محلول در چربی‌اندیشیده شود. لوپیتامید به صورت کپسول خوراکی ۲ ساعت پس از شامل مصرف می‌شود. دوز این دارو به تدریج از ۵ تا ۶۰mg افزایش می‌یابد. این دارو تنها در یک برنامهٔ محدود (REMS) قابل دسترس است.

مهار سنتز Apo.B-100 به روش آنتی-سنس

میپومرسن، الیگونوکلوئید آنتی‌سنس apo B 20-mer است که apo B 100 را (عمدتاً در کبد) هدف قرار می‌دهد. توجه به این نکته مهم است که در شبکیه و سلول‌های عضلانی قلب نیز از روی ژن apo B-100 رونویسی می‌شود. تزریق زیرجلدی میپوترسن سطح LDL و Lp(a) را کاهش می‌دهد. ممکن است مراتب ضعیف تا متوسطی از واکنش محل تزریق و علایم شبه سرماخوردگی به وجود آید. این دارو تنها جهت استفاده در افراد هموزیگوس مبتلا به هیپرکسترولمی خانوادگی از طریق یک برنامه‌ی محدود (REMS) قابل دسترسی است.

مهار PCSK9

در افراد دارای جهش از دست دادن فعالیت در PCSK9، سطح LDL کاهش می‌یابد، بدون این که فرد دچار عارضه‌ی خاص شود؛ از این رو تلاش برای تولید دارویی که بتواند PCSK9 را مهار کند آغاز شد. عوامل دارویی که در حال حاضر در دسترس هستند در کلاس آنتی‌بادی‌های انسانی ضد PCSK9 هستند که عبارتند از: **اولوکوماب**، **الیدوکوماب**. وقتی که یکی از این داروها دو بار در هفته با حداکثر دوز تجویز شود، سطح LDL تا ۷۰٪ کاهش می‌یابد (اولوکوماب می‌تواند در دوز بالاتر به صورت ماهانه تجویز شود). تری‌گلیسیریدها، apo B-100 کاهش می‌یابند و Lp(a) نیز تا حدود تقریباً ۲۵ درصد کاهش می‌یابد. به ندرت واکنش ازدیاد حساسیت اتفاق می‌افتد. واکنش موضعی در محل تزریق، علائم درگیری دستگاه تنفسی فوقانی و علائمی شبیه آنفولانزا، بیشتر مشاهده شده‌اند. مصرف این داروها در بیمارانی که افزایش کلسترول خانوادگی یا بیماری قلبی عروقی آرترواسکلروتیک بالینی دارند و نیاز به کاهش بیشتر LDL دارند، محدود شده است. همراه با غذا تجویز می‌شوند و در مصرف همزمان با استاتین و / یا ازتیمیب بهتر تحمل شده‌اند. تولید مولکول‌های کوچک و الیگونوکلئوتیدهای آنتی سنس که موجب مهار PCSK9 می‌شوند، در دست مطالعه است. مطالعات درباره مهار PCSK9 باید با احتیاط صورت گیرند چرا که ثابت شده است PCSK9 در بیولوژی سلول طبیعی نقش دارد. این داروها بسیار گران قیمت هستند.

داروهای در حال تولید

مهار CEPT

پروتئین انتقال دهنده استرکلستریل (CEPT)، کلستریل استرها را از ذرات بالغ و درشت HDL به لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسیرید انتقال می‌دهند که این لیپوپروتئین‌ها استرها را در نهایت به کبد تحویل می‌دهند و در آنجا کلسترول و اسیدهای صفراوی به درون روده کوچک ترشح و حذف می‌شوند. مهار CEPT منجر به تجمع ذرات بالغ HDL و کاهش انتقال استرهای کلستریل به کبد می‌شود. تجمع ذرات درشت HDL منجر به اثرات قلبی عروقی که در مطالعات اپیدمیولوژی انتظار می‌رود، نمی‌شود. تا حدی منجر به کاهش در LDL-C می‌شوند و ظرفیت خارج کردن کلسترول را افزایش می‌دهند. بنابراین تاکنون هیچ دارویی از این کلاس (به عنوان مثال: **تورستراپیب**، **آناستراپیب**) تأیید نشده‌اند.

فعال‌سازی AMP کیناز

AMPK در سلول به عنوان حسگر سطح انرژی عمل می‌کند. زمانی که به افزایش ATP نیاز باشد، AMPK اکسیداسیون اسیدهای چرب و حساسیت به انسولین را افزایش داده و ساخت کلسترول و تری‌گلیسیرید را مهار می‌کند. گرچه کارازمایی‌ها

تاکنون بر کاهش سطح LDL-C معطوف بوده‌اند، اما ممکن است AMPK صلاحیت استفاده در سندرم متابولیک و دیابت را نیز داشته باشد. دارویی با خاصیت فعال‌سازی AMPK و مهار ATP سیترات لیاز در حال گذران کارآزمایی‌های بالینی است.

سیکلودکسترین‌ها

سیکلودکسترین‌ها پلی‌مرهای قندی دایره‌ای هستند که می‌توانند داروهای هیدروفوبیک (آب‌گریز) را حل کنند و به این منظور مورد تأیید قرار گرفته‌اند. آنها همچنین می‌توانند کلسترول را در بافت‌ها مانند پلک‌های آرترواسکلروتیک حل کنند. مطالعات حیوانی درباره این اثر درمانی این داروها در مراحل اولیه انجام است.

درمان ترکیبی

درمان ترکیبی در موارد ذیل مفید می‌باشد: ۱) زمانی که طی درمان هیپرکلسترولمی با رزین متصل شونده به اسیدهای صفراوی، سطح VLDL به طور قابل توجهی افزایش یابد؛ (۲) سطح LDL و VLDL در ابتدای درمان بالا باشد؛ (۳) سطح LDL و VLDL با درمان تک‌دارویی به حد طبیعی برنگردد؛ یا (۴) بالابودن مقدار Lp(a) یا کمبود HDL همزمان با سایر هیپرلیپیدمی‌ها باشد. کمترین دوز مؤثر باید در درمان ترکیبی به کار رود و بیمار باید از نظر شواهد مسمومیت به طور مداوم بررسی شود. در ترکیب‌هایی که شامل رزین‌ها هستند، داروهای دیگر (به استثنای نیاسین) باید به طور موقت جداگانه مصرف شوند تا از جذب آنها مطمئن شویم.

مشتقات اسید فیبریک به علاوه رزین متصل شونده به اسیدهای صفراوی

این ترکیب گاهی در درمان بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی مرکب خانوادگی که نیاسین یا استاتین را تحمل نمی‌کنند، مفید می‌باشد. با این وجود، این درمان ترکیبی خطر ایجاد سنگ‌های صفراوی را افزایش می‌دهد.

مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز به علاوه رزین متصل شونده به اسیدهای صفراوی

این ترکیب با خاصیت هم‌افزایی (synergistic) در درمان هیپرکلسترولمی خانوادگی مؤثر است ولی ممکن است نتواند سطح VLDL را در بیماران مبتلا هیپرلیپیدمی مرکب خانوادگی کنترل کند.

نیاسین به علاوه رزین متصل‌شونده به اسیدهای صفراوی

این ترکیب به طور مؤثری سطح VLDL را طی درمان هیپرلیپیدمی مرکب خانوادگی توسط رزین یا در سایر اختلالاتی که در آنها سطح LDL و VLDL بالاست، کنترل می‌نماید. زمانی که سطح VLDL و LDL هر دو بالا باشد، نیاسین با دوز حدود ۱-۳g در روز همراه با رزین، ممکن است برای درمان کافی باشد. درمان ترکیبی با نیاسین به علاوه رزین در درمان هیپرکلسترولمی خانوادگی هتروزیگوت مؤثر است.

نیاسین به علاوه مهارکننده‌های ردوکتاز

در صورتی که حداکثر دوز قابل تحمل استاتین تواند LDL بیمار مبتلا به هیپرکلسترولمی را به سطح هدف برساند، ممکن است استفاده از نیاسین مفید باشد. این ترکیب ممکن است در درمان هیپرلیپیدمی مرکب خانوادگی نیز مؤثر باشد.

مهارکننده‌های ردوکتاز و ازتیمیب

این ترکیب در درمان هیپرکلسترولمی اولیه اثر سینرژیستیک دارد و در درمان هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت که تا حدودی عملکرد گیرنده دارند دارای کاربردهایی می‌باشد.

مهارکننده‌های ردوکتاز و فنوفیبرات

در درمان هیپرلیپوپروتئینمی مرکب خانوادگی و دیگر اختلالاتی که با افزایش LDL و VLDL همراه هستند، فنوفیبرات مکمل اکثر استاتین‌ها است. ترکیب فنوفیبرات و روزوواستاتین به خوبی تحمل می‌شود. استاتین‌های دیگر ممکن است تداخل ناهنجاری ایجاد کنند. زیرا بر متابولیسم سیتوکروم P450 تأثیر نامطلوبی دارند. در هر صورت، احتیاط در مورد سمیت کبدی و عضلانی ضروری است.

حالت‌های ترکیبی مختلفی از رزین‌ها، ازتیمیب، نیاسین، و مهارکننده‌های ردوکتاز

این داروها در کاهش سطوح کلسترول و رساندن آن به حد طبیعی در بیمارانی که دچار اختلالات شدید همراه با LDL بالا هستند، به صورت مکمل یکدیگر عمل می‌کنند. اثرات حاصل پایدار بوده و ترکیب این سه دارو تأثیر ناچیزی در افزایش سمیت هر یک خواهد داشت. در درمان ترکیبی، دوز مؤثر هر یک از داروها ممکن است کمتر از دوز موردنیاز درمان تک‌دارویی باشد. به طور مثال ۱-۲g نیاسین ممکن است به طور قابل توجهی اثرات دو داروی دیگر را افزایش دهد.

حالت‌های ترکیبی از آنتی‌بادی PCSK9 با استاتین و ازتیمیب

این داروها می‌توانند با هم به منظور حداکثر کاهش در LDL مصرف شوند. به دلیل نیاز به تجویز وریدی PCSK9 و قیمت زیاد این دارو، این درمان برای بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی یا بیماری عروق آترواسکلروتیک که به سایر رژیم‌های دارویی پاسخ لازم را نمی‌دهند، در نظر گرفته می‌شود.

خلاصه: داروهای مورد استفاده در دیس‌لیپیدمی

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
استاتین‌ها				
• آتورواستاتین، سیمواستاتین، روسوواستاتین، پیتاواستاتین	HMG-CoA ردوکتاز را مهار می‌کند.	ساخت کلسترول را کاهش و چگالی گیرنده‌های LDL را در هپاتوسیت‌ها افزایش می‌دهد. تری‌گلیسریدها را تا حدی کاهش می‌دهد.	بیماری عروقی آترواسکلروتیک (پیشگیری اولیه و ثانویه)، سندرم‌های حاد کرونر	خوراکی. مدت ۲۴-۱۲ ساعت. سمیت: میوپاتی، اختلال عملکرد کبدی. تداخل: به دلیل متابولیسم وابسته به CYP (3A4 ,2C9) با مهارکننده / رقابت کننده‌های CYP تداخل می‌کند.
• فلوواستاتین، پراواستاتین، لوواستاتین: داروهای مشابه هستند، اما کارآیی آنها تا حدی کمتر است.				
فیبرات‌ها				
• فنوفیبرات، ژمفیبروزیل	آگونیست‌های PPAR-α	ترشح VLDL را کاهش می‌دهد. فعالیت لیپوپروتئین لیپاز را افزایش می‌دهد. HDL را افزایش می‌دهد.	هیپرتری‌گلیسریدمی. افت HDL	مدت. ۲۴-۳ ساعت. سمیت: میوپاتی، اختلال عملکرد کبدی.
داروهای جذب اسیدهای صفراوی				
• کلستیپول	در روده به اسیدهای صفراوی متصل شده و بازجذب آنها را کاهش می‌دهد. کاتابولیسم کلسترول را افزایش می‌دهد. تعداد گیرنده‌های LDL را افزایش می‌دهد.	LDL را کاهش می‌دهد.	افزایش LDL، مسمومیت با دیژیتال، خارش	خوراکی. همراه با غذا مصرف می‌شود. جذب نمی‌شود. سمیت: یبوست، نفخ. با جذب برخی داروها و ویتامین‌ها تداخل می‌کند.
• کلستیرامین، کلسوالام: داروهای مشابه کلستیپول هستند.				
مهارکننده‌های جذب استرول				
• ازتیمیب	NPC1L1 (ناقل استرول) را در حاشیهٔ مسواکی روده مهار می‌کند.	بازجذب کلسترول را در صفرای ترشح شده مهار می‌کند. سطح LDL و فیتواسترول‌ها را کاهش می‌دهد.	افزایش LDL، فیتواسترولمی	خوراکی. مدت ۲۴ ساعت. سمیت: احتمال کم اختلال عملکرد کبدی، میوزیت

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
نیاسین				
	کاتابولیسم apoAI را کاهش می‌دهد. ترشح VLDL را از کبد کاهش می‌دهد.	HDL را افزایش می‌دهد. Lp(a)، و LDL را کاهش می‌دهد.	کاهش HDL، افزایش VLDL، Lp(a)، LDL بالا در بیمارانی که به استاتین پاسخ نمی‌دهند یا نمی‌توانند آن را تحمل می‌کنند.	خوراکی.دوز بالا. سمیت: آزردگی معده، برافروختگی، احتمال کم سمیت کبدی، ممکن است تحمل گلوکز را کاهش دهد.

- *نیاسین آهسته‌رهش: مشابه معمولی است.*
- *نیاسین پیوسته‌رهش: (مانند محصولات آهسته‌رهش نیست) نباید تجویز شود.*

آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی PCSK9				
اولوکوماب	کمپلکس PCSK9	کاتابولیسم گیرنده LDL را مهار می‌کند.	هیپرکلسترولمی خانوادگی که به درمان خوراکی جواب نمی‌دهد.	وریدی.قیمت ۱۴۰۰۰ دلار / سال. سمیت. واکنش در محل تزریق، نازوفارنژیت، علائم شبیه آنفولانزا، به ندرت میالژی، حوادث عصبی - شناختی و افتالمولوژیک

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	TRADE NAMES
Alirocumab	Praluent
Atorvastatin	Generic, Lipitor
Cholestyramine	Generic, Questran, Prevalite
Colesevelam	Welchol
Colestipol	Generic, Colestid
Evolocumab	Repatha
Ezetimibe	Generic, Zetia
Fenofibrate	Generic, Tricor, Antara, Lofibra
Fluvastatin	Generic, Lescol, Lescol XL
Gemfibrozil	Generic, Lopid
Lomitapide	Juxtapid
Mipomersen	Kynamro
Lovastatin	Generic, Mevacor, Altoprev
Niacin, nicotinic acid, vitamin B_3	Generic only
Omega-3 fatty acids–marine	Lovaza
Pitavastatin	Livalo
Pravastatin	Generic, Pravachol
Rosuvastatin	Generic, Crestor
Simvastatin	Generic, Zocor
COMBINATION TABLETS	
Ezetimibe/simvastatin	Vytorin
Niacin/lovastatin extended release	Advicor
Niacin/simvastatin extended-release	Simcor

منابع

Afshar M, Thanassoulis G: Lipoprotein(a): new insights from modern genomics. Curr Opin Lipidol 2017;28:170.

Ballantyne CM et al: Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. J Am Coll Cardiol 2013;62:1154.

Boekholdt SM et al: Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: A meta-analysis. Circulation 2013;128:1504.

Bonow RO, Yancy CW: High-intensity statins for secondary prevention. JAMA Cardiol 2017;2:55.

Cannon CP et al: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;372:2387.

Chou R et al: Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2016;316:2008.

Dron JS, Hegele RA: Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. Curr Opin Lipidol 2017;28:161.

Elam M, Lovato E, Ginsberg H: The role of fibrates in cardiovascular disease prevention, The ACCORD–lipid perspective. Curr Opin Lipidol 2011;22:55.

Gaudet D et al: Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2015;373:438.

Gouni-Berthold I et al: Systematic review of published phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. Br J Clin Pharmacol 2016;82:1412.

International Atherosclerosis Society: IAS Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia. Available at: www.athero.org/IASPositionPaper.asp.

Jacobson TA et al: On behalf of the NLA Expert Panel. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2. J Clin Lipidol 2015;9:S1.

فصل

۳۶

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، داروهای ضدروماتیسمی، ضددردهای غیرمخدر و داروهای مصرفی در نقرس

Ahmed A. Negm, MD, & Daniel E. Furst, MD

مطالعهٔ موردی

یک مرد ۴۸ ساله به دلیل سفتی صبحگاهی دوطرفه در مچ‌های دست و زانوهای خود و درد در این مفاصل در هنگام فعالیت مراجعه کرده است. در معاینهٔ فیزیکی، مفاصل قدری متورم هستند. یافتهٔ قابل توجه دیگری در معاینه وجود ندارد. یافته‌های آزمایشگاهی نیز منفی هستند، به جز کم‌خونی خفیف، افزایش ESR و فاکتور روماتوئید مثبت پزشک با تشخیص آرتریت روماتوئید، ناپروکسن را با دوز ۲۲۰mg دوبار در روز آغاز می‌کند. پس از ۱ هفته، دوز به ۴۴۰mg دوبار در روز افزایش می‌یابد. علایم با این دوز کاهش می‌یابند، اما بیمار از سوزش شدید سردل شکایت دارد که با آنتی اسید مهار نمی‌شود. پزشک دارو را به سلکوکسیب ۲۰۰mg دوبار در روز تغییر می‌دهد که با این رژیم، علایم مفصلی و سوزش سردل برطرف می‌شوند. دو سال بعد بیمار با تشدید علایم مفصلی باز می‌گردد. دست‌ها، مچ دست‌ها، آرنج‌ها، پاها و زانوها اکنون درگیر هستند و تورم، گرما و حساسیت در لمس وجود دارد. کدام گزینه‌های درمانی در این زمان پیش روی پزشک هستند؟ عوارض احتمالی کدام است؟

کلمات اختصاری

AS	اسپوندیلیت انکلیوزان
COX	سیکلواکسیژناز
DMARD	داروهای ضدروماتیسمی تعدیل کننده‌ی بیماری
IL	اینترلوکین
JIA	آرتریت خودبه‌خودی جوانان
NSAID	داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی
OA	استئوآرتریت
PA	آرتریت پسوریاتیک
PJIA	آرتریت چندمفصلی خودبه‌خودی جوانان
RA	آرتریت روماتوئید
SJIA	آرتریت خودبه‌خودی سیستمیک جوانان
SLE	لوپوس اریتماتوی سیستمیک
TNF	فاکتور نکروز تومور

پاسخ التهابی

پاسخ ایمنی هنگامی اتفاق می‌افتد که سلول‌های ایمونولوژیک لایق در پاسخ به ارگانیسم‌های خارجی یا مواد آنتی‌ژنیک رها شده طی مرحله حاد یا مزمن پاسخ ایمنی، فعال می‌شوند. نتیجهٔ این پاسخ ایمنی هنگامی که بدون برطرف شدن روند آزارنده زمینه‌ساز، پاسخ ایمنی به التهاب مزمن بینجامد، ممکن است برای میزبان زیان‌آور باشد (فصل ۵۵). در التهاب مزمن سیتوکین‌ها و کموکین‌های متعددی آزاد می‌شوند؛ علاوه بر این سلول‌های فعال ایمنی نیز نقش پیچیده‌ای را در این پدیده ایفا می‌کنند. تمامی بیماری‌های خودایمنی (مانند RA، و اسکولیت و SLE) و وضعیت‌های التهابی (مانند نقرس) ناشی از اختلال در روند التهاب هستند.

آسیب سلولی به همراه التهاب، با اثر بر غشاهای سلولی، موجب آزادشدن آنزیم‌های لیزوزومی از لکوسیت‌ها می‌گردد؛ سپس اسید آراشیدونیک از ترکیبات پیش‌ساز خود آزاد گردیده و ایکوزانوئیدهای مختلفی از آن ساخته می‌شوند (فصل ۱۸). مسیر لیپواکسیژناز در متابولیسم آراشیدونات، لکوترین‌ها را تولید می‌کند که تأثیر کموتاکتیک قوی بر ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها دارند و باعث انقباض برونش‌ها و تغییرات در تراوایی عروقی می‌شوند. در جریان التهاب تحریک غشاء نوتروفیل موجب تولید رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن و دیگر مولکول‌های فعال نظیر پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های هیدروکسیل می‌شود. تداخل این مواد با اسید آراشیدونیک، موجب تولید مواد کموتاکتیک گردیده و بدین ترتیب فرایند التهاب تداوم می‌یابد.

استراتژی‌های درمانی

درمان بیماران مبتلا به التهاب دو هدف اولیه را دربر دارد: نخست، تسکین علایم و حفظ عملکرد که معمولاً شکایت اصلی و مداوم بیمار است. دوم، کُندکردن یا توقف روند تخریب بافتی. در آرتریت روماتوئید، برای مشخص کردن پاسخ به درمان می‌توان از چندین شاخص ترکیبی معتبر استفاده کرد (مانند مقیاس فعال بودن بیماری [DAS28] [1] واندکس پاسخ ACR [2]، مقیاس فعال بودن بالینی بیماری [CDAI] [3]، اندکس فعال بودن بیماری ساده شده [SDAI]) [4]. این شاخص‌ها معمولاً تندرنس مفصل، تورم، پاسخ بیمار و اطلاعات آزمایشگاهی را ترکیب می‌کنند. تخفیف التهاب با **داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی** (NSAIDها) موارد درد را برای مدتی قابل توجه تسکین می‌دهد. علاوه‌براین، اکثر ضددردهای غیرمخدر (آسپیرین و ...) اثرات ضدالتهابی نیز دارند و بدین ترتیب برای درمان هر دو مرحله حاد و مزمن حالات التهابی داروهای مناسبی می‌باشند.

گلوکوکورتیکوئیدها نیز اثرات قوی ضدالتهابی دارند و هنگامی که برای اولین بار به کار رفتند، به نظر می‌رسید که پاسخ نهایی در درمان آرتریت التهابی یافت شده است. اگرچه مطالعات متعدد نشان داده که دوز کم کورتیکواستروئیدها خواص تعدیل کنندهٔ بیماری دارد، به خصوص در فاز زودرس بیماری RA، سمیت این داروها، کاربرد آنها را در جایی که استفاده از دیگر داروها ممکن است، محدود می‌سازد. با این حال، گلوکوکورتیکوئیدها همچنان نقش مهمی در درمان درازمدت آرتریت دارند.

گروه مهم دیگری از داروها به عنوان **داروهای ضدروماتیسمی تعدیل کننده بیماری (DMARDs)** و **بیولوژیک‌ها** (زیرشاخه‌ای از DMARDs) قلمداد می‌شوند. آنها می‌توانند التهاب را کاهش دهند، علایم را بهبود بخشند و تخریب استخوانی ناشی از آرتریت روماتوئید را کند کنند و تصور می‌شود در سطحی پایین‌تر بر مکانیسم‌های التهابی اثر گذارند (در مقایسه با NSAIDها و گلوکوکورتیکوئیدها). سمیت این داروها ممکن است بیشتر از داروهای جایگزین ذکرشده باشد.

■ داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی

سالیسیلات‌ها و داروهای مشابه دیگری که در درمان بیماری روماتیسمی به کار می‌روند، توانایی مهار علایم و نشانه‌های التهاب از جمله درد را دارا می‌باشند. این داروها اثرات ضد تب نیز دارند.

از آنجایی که آسپیرین، به عنوان نخستین NSAID، با عوارضی همراه بود، بسیاری از NSAIDها در تلاش برای افزایش کارآیی و کاهش سمیت آن ابداع شدند.

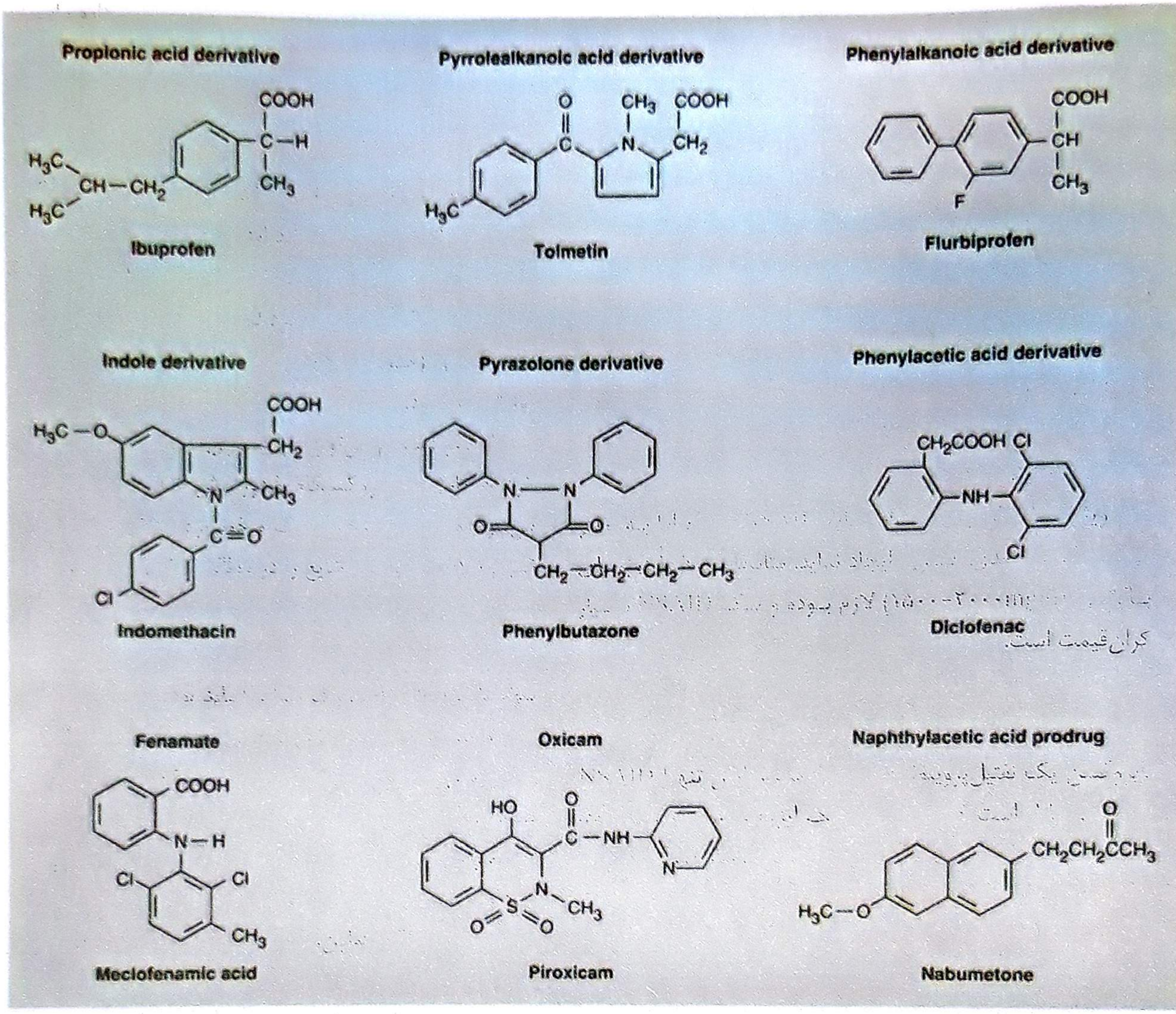
ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

NSAIDها در چندین گروه شیمیایی طبقه‌بندی می‌شوند که برخی از آنها در شکل ۱-۳۶ نمایش داده شده‌اند. این تنوع ساختمانی، طیف وسیعی از مشخصات فارماکوکینتیک را ایجاد می‌کند (جدول ۱-۳۶). هر چند تفاوت‌های بسیاری در کینتیک NSAIDها مشاهده می‌شود، برخی ویژگی‌های مشترک در آنها وجود دارد. تمامی NSAIDها (به جز یک مورد) اسیدهای آلی ضعیفی هستند؛ استثناء آن نابومتون است که یک پیش‌داروی کتونی بوده و به یک داروی فعال اسیدی متابولیزه می‌شود.

اکثر این داروها به خوبی جذب می‌شوند و غذا تأثیر چندانی بر فراهم‌زیستی آنها ندارد. اغلب NSAIDها به شدت متابولیزه می‌شوند؛ برخی به وسیله مکانیسم‌های مرحله I و II و سایرین تنها توسط گلوکورونیداسیون مستقیم (مرحله II). بخشی از متابولیسم

---

1. Disease Activity Score28
2. American College of Rheumatology Response Index
3. Clinical Disease Activity Score
4. Simplified Disease Activity Index



شکل ۱-۳۶. ساختمان شیمیایی برخی از NSAIDs.

اکثر NSAIDها به وسیله انواع CYP3A یا CYP2C آنزیم‌های P450 در کبد صورت می‌گیرد (فصل ۴). علیرغم اینکه ترشح کلیوی، مهمترین راه دفع نهایی این داروها محسوب می‌شود، تقریباً تمامی آنها دستخوش درجاتی از ترشح صفراوی و جذب مجدد (گردش روده‌ای - کبدی) قرار می‌گیرند. در حقیقت، میزان تحریک قسمت‌های تحتانی دستگاه گوارش، متناسب با میزان گردش روده‌ای - کبدی هر دارو است. اکثر NSAIDها، اتصال پروتئینی بالایی (۹۸٪ ~) معمولاً به آلبومین دارند. اکثر NSAIDها (مانند ایبوپروفن، کتوپروفن) مخلوطهای راسمیک بوده، در حالی که یکی از آنها (ناپروکسن) فقط به صورت یک انانتیومر ساخته می‌شوند و تعدادی نیز فاقد مرکز تقارن آینه‌ای هستند (مانند دیکلوفناک).

تمامی NSAIDها را می‌توان پس از تجویز مکرر در مایع سینوویال یافت. داروهایی با نیمه عمر کوتاه، برای مدتی پیش از آنچه با توجه به نیمه عمر آنها انتظار می‌رود، در مافصل باقی می‌مانند، در حالی که میزان بقای داروهایی با نیمه عمر طولانی در مفاصل، متناسب با نیمه عمر هر یک از آنها است.

فارماکودینامیک

فعالیت ضدالتهابی NSAIDها عمدتاً به واسطه مهار بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها اعمال می‌گردد (شکل ۲-۳۶). برخی از NSAIDها مکانیسم‌های اثر بیشتری دارند، از جمله‌م: مهار کموتاکسی، کاهش تولید اینترلوکین - ۱، کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و سوپراکسید، و تداخل با حوادث داخل سلولی با واسطه کلسیم. آسپیرین به صورت غیرقابل برگشت مسیر سیکلواکسیژناز پلاکتی را استیله و مهار می‌کند، در حالی که فعالیت NSAIDهایی که به صورت انتخابی مسیر غیرسیکلواکسیژناز را مهار می‌کنند، برگشت‌پذیر است.

جدول ۱-۳۶. خصوصیات آسپیرین و برخی از NSAIDهای دیگر

دارو	نیمه عمر (ساعت)	دفع ادراری داروی تغییرنیافته	دوز توصیه شده ضدالتهابی
آسپیرین	۰/۲۵	>۲٪	۱۲۰۰–۱۵۰۰ mg سه بار در روز
سالیسیلات[1]	۲–۱۹	۲–۳۰٪	رجوع به زیرنویس ۲
سلکوکسیب	۱۱	۲۷٪[3]	۱۰۰–۲۰۰ mg دوبار در روز
دیکلوفناک	۱/۱	>۱٪	۵۰–۷۵ mg چهار بار در روز
دیفلونیسال	۱۳	۳–۹٪	۵۰۰ mg دوبار در روز
اتودولاک	۶/۵	>۱٪	۲۰۰–۳۰۰ mg چهار بار در روز
فنوپروفن	۲/۵	۳۰٪	۶۰۰ mg چهار بار در روز
فلوربی‌پروفن	۳/۸	>۱٪	۳۰۰ mg سه بار در روز
ایبوپروفن	۲	>۱٪	۶۰۰ mg چهار بار در روز
ایندومتاسین	۴–۵	۱۶٪	۵۰–۷۰ mg سه بار در روز
کتوپروفن	۱/۸	>۱٪	۷۰ mg سه بار در روز
ملوکسیکام	۲۰	>۱٪	۷/۵–۱۵ mg روزانه
نابومتون[4]	۲۶	۱٪	۱۰۰۰–۲۰۰۰ mg روزانه[5]
ناپروکسن	۱۴	>۱٪	۳۷۵ mg دوبار در روز
اکساپروزین	۵۸	۱–۴٪	۱۲۰۰–۱۸۰۰ mg روزانه[5]
پیروکسیکام	۵۷	۴–۱۰٪	۲۰ mg روزانه[5]
سولینداک	۸	۷٪	۲۰۰ mg دوبار در روز
تولمتین	۱	۷٪	۴۰۰ mg چهار بار در روز

۱) متابولیت ضدالتهابی اصلی آسپیرین.

۲) سالیسیلات معمولاً به صورت آسپیرین تجویز می‌شود.

۳) ترشح تام ادراری از جمله متابولیت‌ها.

۴) نابومتون که پیش‌دارو است؛ نیمه عمر و دفع ادراری مربوط به متابولیت فعال آن است.

۵) به دلیل نیمه عمر طولانی، تک‌دوز روزانه کافی است.

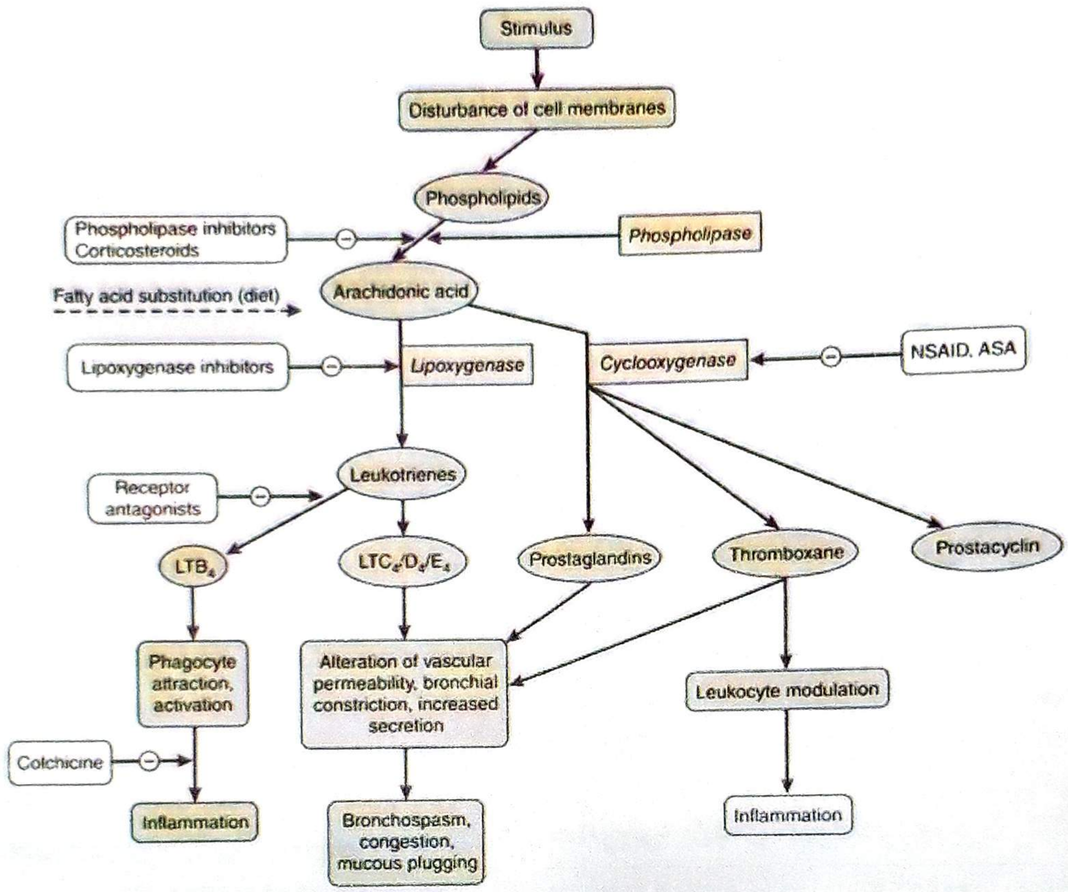
میزان انتخابی‌بودن برای COX-1 در مقایسه با COX-2 متغیر بوده و در مورد داروهای قدیمی‌تر ناکامل است، اما امروزه مهارکننده‌های انتخابی COX-2 متعددی در دسترس می‌باشند. مهارکننده‌های بسیار انتخابی COX-2 در دوزهای معمول خود عملکرد پلاکتی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند. تأثیرگذاری داروهای انتخابی COX-2 با NSAIDهای قدیمی‌تر یکسان است، ضمن این که ممکن است از نظر گوارشی بی‌خطر باشند. از طرف دیگر، مهارکننده‌های بسیار انتخابی COX-2 ممکن است میزان بروز ادم، هیپرتانسیون و احتمالاً MI را افزایش دهند. از آگوست ۲۰۱۱، سلکوکسیب و ملوکسیکام (با قدرت انتخابی کمتر) تنها مهارکننده‌های COX-2 مورد استفاده در آمریکا هستند. سلوکسیب هشدار FDA را تحت عنوان «جعبه سیاه» به علت ریسک قلبی عروقی دارد. در جولای سال ۲۰۱۵، FDA تأکید کرد که NSAIDها ممکن است باعث سکته قلبی یا مغزی شوند. مطالعه‌ای ارتباط بین مصرف NSAIDها و افزایش ریسک خونریزی شدید و حوادث قلبی عروقی پس از سکته قلبی را تأیید کرد. این خطر بین مصرف کنندگان سلکوکسیب و دیکلوفناک بیشتر است و در مصرف کنندگان ایبوپروفن و ناپروکسن است.

NSAIDها موجب کاهش حساسیت عروق به برادی‌کینین و هیستامین، تغییر در میزان تولید لنفوکین‌ها از لنفوسیت‌های T و مقابله با وازودیلاتاسیون ناشی از التهاب می‌شوند. تمامی NSAIDهای جدید (به میزان متفاوت) ضددرد، ضدالتهاب و ضدتب بوده و همگی (به جط مهارکننده‌های انتخابی COX-2 و سالیسیلات‌های غیراستیله) تجمع پلاکتی را مهار می‌کنند. همچنین تمامی آنها برای معده تحریک کننده بوده، می‌توانند موجب زخم و خونریز GI شوند؛ اما با این حال، داروهای جدیدتر به عنوان یک گروه، کمتر از آسپیرین موجب تحریک معده می‌شوند. سمیت کلیوی برای تمامی انواع NSAIDها گزارش شده است و تا حدودی به علت خودتنظیمی جریان خون کلیوی است که توسط پروستاگلاندین‌ها صورت می‌گیرد. مسمومیت کبدی ممکن است در صورت مصرف هر نوع NSAID رخ دهد.

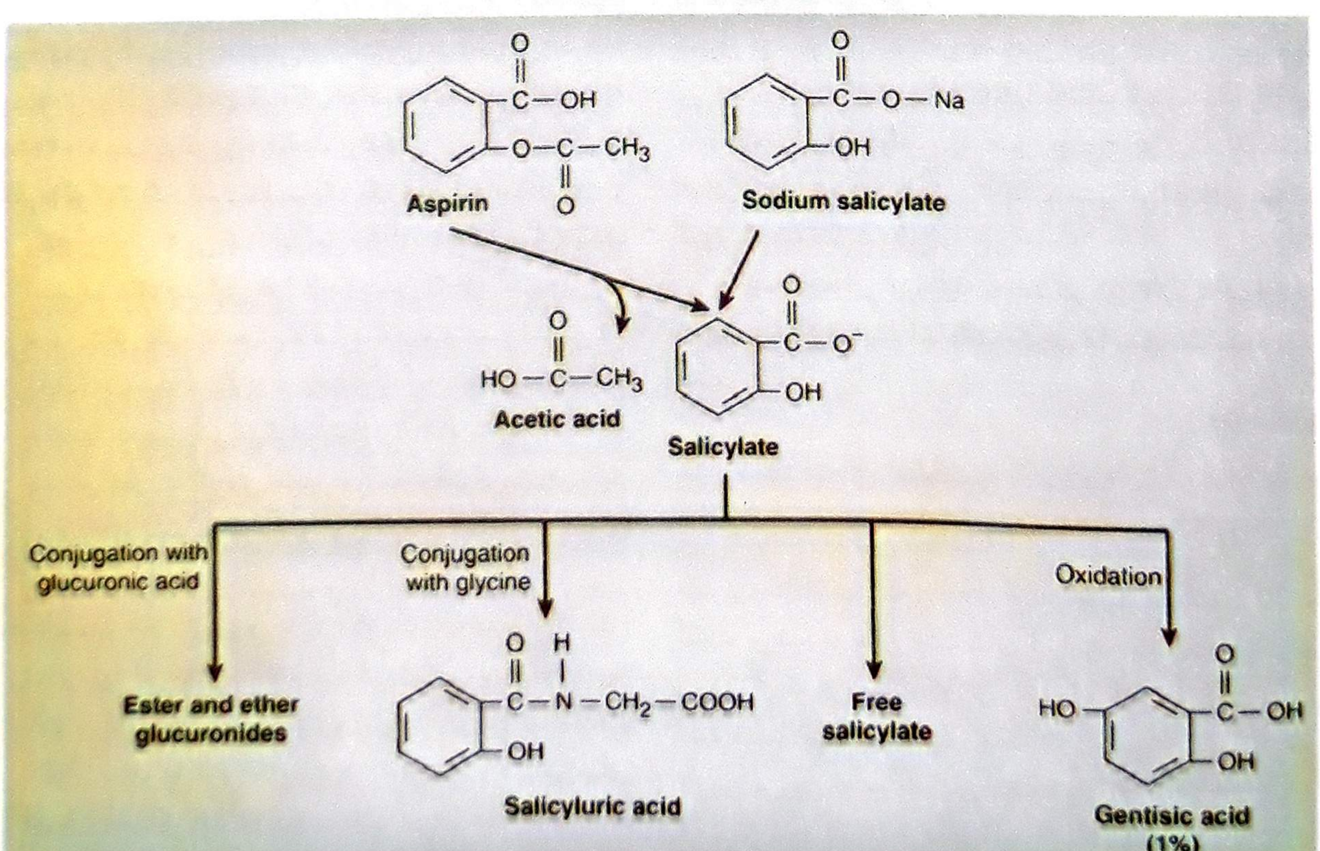
اگرچه این داروها در مهار التهاب مؤثر هستند، هیچ مدرکی دال بر تغییر روند آرتریت به دنبال مصرف آنها وجود ندارد (برخلاف متوترکسات بیولوژیک و DMARDs).

به نظر می‌رسد که برخی از داروهای NSAID (از جمله آسپیرین) احتمال بروز سرطان کولون را در پی مصرف درازمدت کاهش می‌دهند. اگر دارو به مدت ۵ سال یا بیشتر مصرف شود، خطر نسبی به میزان ۵۰٪ کاهش می‌یابد. مکانیسم این اثر ناشناخته است.

اگرچه FDA تمام NSAIDها را برای کل طیف بیماری‌های روماتیسمی مجاز ندانسته است، اکثر این داروها احتمالاً در آرتریت



شکل ۲-۳۶. میانجی‌های پروستانوئید مشتق از اسید آراشیدونیک و محل اثر داروها. ASA، استیل سالیسیک اسید (آسپیرین)؛ LT، لکوترین.



شکل ۳-۳۶. ساختمان و متابولیسم سالیسیلات‌ها

روماتوئید، اسپوندیلوآرتروپاتی‌های سرونگاتیو (مانند آرتریت پسوریاتیک و آرتریت مرتبط با IBD)، استئوآرتریت، سندرم‌های عضلانی – اسکلتی موضعی (مانند گرفتگی عضلانی و کمردرد) و نقرس (به جز تولمتین، که تأثیری در نقرس ندارد) مؤثر هستند.

عوارض جانبی در تمام NSAIDها مشابه هستند.

۱. **دستگاه عصبی مرکزی**: سردرد، وزوز گوش، سرگیجه و به ندرت منتژیت آسپتیک

۲. **قلبی – عروقی**: هیپرتانسیون، احتباس مایع، ادم و به ندرت نارسایی احتقانی قلب و MI

۳. **گوارشی**: درد شکمی، دیسپلازی، تهوع، استفراغ، و به ندرت زخم یا خونریزی

۴. **خونی**: به ندرت ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی، یا حتی کم‌خونی آپلاستیک

۵. **کبدی**: مختل شدن تست فعالیت کبد و به ندرت نارسایی کبدی

۶. **ریوی**: آسم

۷. **پوستی**: تمام انواع، خارش

۸. **کلیوی**: نارسایی کلیوی، هیپرکالمی، و پروتئینوری

آسپیرین

مدت‌ها استفاده از آسپیرین و عدم نیاز به تجویز نسخه موجب شده است تا از جذبه آن در مقایسه با NSAIDهای جدیدتر کاسته شود. امروزه کمتر از آسپیرین به عنوان یک داروی ضدالتهابی استفاده می‌شود و در این جا تنها به اثرات ضدپلاکت آن (یعنی دوز ۸۱–۳۲۵mg یک بار در روز) خواهیم پرداخت.

۱. **فارماکوکینتیک**: اسید سالیسیلیک یک اسید آلی ساده بوده و pK_a آن برابر ۳ می‌باشد. آسپیرین (ASA یا استیل سالسیلیک اسید) و pK_a مساوی ۳/۵ دارد (جدول ۳–۱). آسپیرین به همان شکل جذب شده و به سرعت (نیمه عمر سرمی ۱۵ دقیقه) به وسیله استرازها در بافت‌ها و خون، به اسید استیک و سالیسیلات هیدرولیز می‌گردد (شکل ۳–۳۶). سالیسیلات به طور غیرخطی به آلبومین متصل می‌شود. قلیایی کردن ادرار سرعت دفع سالیسیلات آزاد و کونژوگه‌های محلول در آب آن را افزایش می‌دهد.

۲. **مکانیسم عمل**: آسپیرین COX پلاکت را به طور برگشت‌ناپذیر مهار می‌کند و لذا تأثیر ضدپلاکت آسپیرین ۸ تا ۱۰ روز باقی می‌ماند (طول عمر پلاکت). در بافت‌های دیگر، ساخت COX جدید، جایگزین آنزیم غیرفعال می‌شود و لذا دوزهای معمول، مدت اثر ۶ تا ۱۲ ساعت دارند.

۳. **کاربردهای بالینی**: مشخص شده که آسپیرین میزان بروز حملات ایسکمیک گذرا (TIA)، آنژین ناپایدار، ترومبوز شریان کرونر همراه با انفارکتوس میوکارد، و ترومبوز پس از جراحی بای‌پس کرونر را کاهش می‌دهد (فصل ۳۴ را ببینید).

۴. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که مصرف درازمدت دوز پایین آسپیرین باعث کاهش میزان بروز سرطان کولون می‌گردد که علت آن احتمالاً اثرات مهارکننده COX این دارو است.

۵. **عوارض جانبی**: علاوه بر عوارض جانبی شایع که پیش از این به آنها اشاره کردیم، عوارض جانبی اصلی آسپیرین در دوزهای ضدترومبوز عبارتند از ناراحتی معده (عدم تحمل) و زخم‌های معده و دوازدهه. سمیت کبدی، آسم، بثورات، خونریزی گوارشی، و سمیت کلیوی در دوزهای ضدترومبوز بسیار نادر هستند.

۶. تجویز آسپیرین به دلیل عملکرد ضدپلاکت آن در بیماران مبتلا به هموفیلی ممنوع است. اگرچه در گذشته آسپیرین در دوران بارداری توصیه نمی‌شد، در درمان پره‌اکلامپسی – اکلامپسی ممکن است مفید باشد.

سالیسیلات‌های غیراستیله

این داروها شامل منیزیم کولین سالیسیلات، سدیم سالیسیلات و سالیسیل سالیسیلات است. همهٔ اینها داروهای ضدالتهابی مؤثری هستند. اما ممکن است تأثیر ضددرد کمتری نسبت به آسپیرین داشته باشند. به دلیل این که این داروها نسبت به آسپیرین تأثیر کمتری در مهار CIX داشته و همچنین تجمع پلاکتی را نیز مهار نمی‌کنند، چنانچه قصد مهار COX را نداشته باشیم مصرف این گروه دارویی، ارجح خواهد بود: مثل مصرف در بیماران آسمی، افرادی که استعداد خونریزی دارند و حتی در اختلال عملکرد کلیوی (تحت نظارت دقیق).

سالیسیلات‌های غیراستیله با حداکثر دوز ۳ تا ۴ گرم در روز تجویز می‌شوند و پایش آنها بااندازه‌گیری سالیسیلات سرم میسر است.

مهارکننده‌های انتخابی COX-2

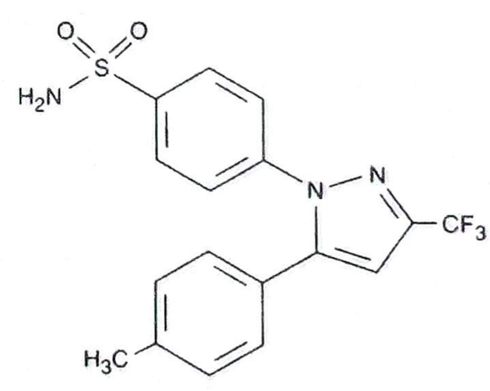
مهارکننده‌های انتخابی COX-2 یا کوکسیب‌ها در تلاش جهت مهار پروستاگلاندین که در محل التهاب توسط ایزوآنزیم COX-2 ساخته می‌شود، و بدون تحت تأثیر قراردادن فعالیت ایزوآنزیم COX-1 که در دستگاه گوارش، کلیه‌ها و پلاکت‌ها یافت می‌شود تهیه شدند. مهارکننده‌های COX-2 در دوزهای معمول هیچ تأثیری بر روی تجمع پلاکتی که با واسطهٔ ایزوآنزیم COX-1 انجام می‌شود، ندارند. در مقابل، این داروها ساخت پروستاسیکلین با واسطهٔ COX-2 را در اندوتلیوم عروقی مهار می‌کنند. در نتیجه،

مهارکننده‌های COX-2 دارای آثار حفاظت‌کننده از قلب (که در NSAIDهای سنتی غیرانتخابی دیده می‌شود) نیستند. دوزهای توصیه شده از مهارکننده‌های COX-2 موجب سمیت کلیوی مشابه NSAIDهای سنتی می‌گردند. اطلاعات بالینی بیان می‌کنند که میزان بروز حوادث ترومبوتیک قلبی - عروقی به همراه مهارکننده‌های COX-2 نظیر روفکوکسیب و ولدکوکسیب بالاتر است، لذا از بازار جمع‌آوری شدند.

سلکوکسیب

سلکوکسیب (celecoxib) یک مهارکننده کاملاً انتخابی COX-2 می‌باشد که حدود ۲۰-۱۰ بار برای COX-2 انتخابی‌تر از COX-1 می‌باشد. فارماکوکینتیک و مقدار مصرف در جدول ۱-۳۶ آمده است.

سلکوکسیب زخم‌های‌اندوسکوپی کمتری نسبت به اکثر NSAIDهای دیگر ایجاد می‌کند. سلکوکسیب - احتمالاً به این دلیل که یک سولفونامید است - ممکن است بثورات را ایجاد کند. این دارو در دوزهای متعارف بر تجمع پلاکت‌ها اثر ندارد. این دارو احتمالاً به این دلیل که از طریق CYP2C9 متابولیزه می‌شود، گاه با وارفارین تداخل می‌کند. عوارض جانی آن، پیش از این ذکر شدند.



Celecoxib

ملوکسیکام

ملوکسیکام یک انول کربوکسامید مرتبط با پیروکسیکام است که نشان داده شده که به طور ترجیحی COX-2 را بیش از COX-1 مهار می‌کند، بخصوص در کمتری دوز درمانی خود که ۷۵mg/d می‌باشد. این دارو به‌اندازهٔ سلکوکسیب انتخابی نیست. می‌توان گفت این دارو به جای شدیداً انتخابی بودن، نسبتاً انتخابی است. این دارو عوارض گوارشی کمتری نسبت به پیروکسیکام، دیکلوفناک و ناپروکسن ایجاد می‌کند. با این که مشخص شده ملوکسیکام سنتز ترومبوکسان A_2 را مهار می‌کند، اما به نظر می‌رسد حتی در دوزهای بالاتر از حد درمانی نیز بلوک ترومبوکسان A_2 به سطوحی که موجب کاهش عملکرد پلاکتی در بدن شود نمی‌رسد (جهت مطالعه عوارض جانبی شایع به قسمت قبل مراجعه کنید).

مهارکننده‌های غیرانتخابی COX

دیکلوفناک

دیکلوفناک یک مشتق ساده اسیدفنیل‌استیک است که مهارکننده نسبتاً غیرانتخابی سیکلواکسیژناز می‌باشد. فارماکوکینتیک و دوز دارو در جدول ۱-۳۶ آورده شده‌اند.

شیوع زخم گوارشی ممکن است کمتر از سایر NSAIDها باشد. فرآورده ترکیبی دیکلوفناک و میزوپروستول، زخم‌های قسمت‌های فوقانی دستگاه گوارش را کاهش می‌دهد، اما می‌تواند موجب اسهال شود. ترکیب دیگری از دیکلوفناک و اومپرازول نیز از نظر پیشگیری از خونریزی راجعه مؤثر بوده است، اما عوارض جانبی کلیوی آن در بیماران پرخطر شایع بوده‌اند. به نظر می‌رسد که دیکلوفناک در دوز ۱۵۰mg/d جریان خون کلیه و سرعت پالایش گلومرولی را کاهش می‌دهد. افزایش آمینوترانسفرازهای سرم با این دارو ممکن است شایع‌تر از سایر NSAIDها باشد.

فرآورده چشمی ۰/۱٪ آن جهت پیشگیری از التهاب پس از عمل چشم توصیه شده و می‌توان از آن به دنبال جراحی کاشت لنز داخل چشمی و جراحی انحراف چشم استفاده کرد. ژل موضعی حاوی دیکلوفناک ۳٪ جهت کراتوز خورشیدی مؤثر است. شیاف رکتال دارو را می‌توان داروی انتخابی جهت پیشگیری از درد و تهوع پس از عمل در نظر گرفت. در اروپا این دارو به صورت دهان‌شویه و همچنین جهت تجویز عضلانی نیز در دسترس می‌باشد.

دیفلونیسال

اگرچه دیفلونیسال مشتقی از سالیسیلیک اسید است، به سالیسیلیک اسید یا سالیسیلات متابولیزه نمی‌شود. این دارو یک چرخه روده‌ای - کبدی دارد که در آن، نوع گلوکورونید دارو جذب شده و مجدداً با جداشدن بخش گلورونید، جزء فعال آزاد می‌گرد.. دیفلونیسال دارای متابولیسم محدود به ظرفیت بوده و نیمه عمر سرمی آن در دوزهای مختلف تقریباً مشابه سالیسیلات‌ها است (جدول ۱-۳۶). در آرتریت روماتویید، مقدار مورد نیاز روزانه ۱۰۰۰mg-۵۰۰ در دو دوز منقسم است. امروزه به ندرت استفاده می‌شود.

اتودولاک

اتودولاک یک مشتق راسمیک اسیداستیک با نیمه عمر متوسط است (جدول ۱-۳۶). دوز ضددرد این دارو ۴۰۰mg-۲۰۰ سه تا چهار بار در روز است. دوز اولیه توصیه شده‌ی این دارو در

استئوآرتریت روماتوئید ۳۰۰mg، دو تا سه بار در روز تا حداکثر ۵۰۰mg دو بار در روز است که با دوز نگه‌دارنده ۶۰۰mg روزانه ادامه می‌یابد.

فلوربی‌پروفن

فلوربی‌پروفن (flurbiprofen) یکی دیگر از مشتقات اسید پروپیونیک است که احتمالاً نسبت به سایر NSAIDها از مکانیسم عمل پیچیده‌تری برخوردار است. انانتیومر *(S)*(-) آن اثر غیرانتخابی بر COX دارد، اما نشان داده شده که در بافت‌های موش، بر سنتز TNF-α و اکسید نیتریک نیز مؤثر است. متابولیسم کبدی آن وسیع است؛ انانتیومرهای *(R)*(+) و *(S)*(-) آن از مسیرهای متفاوتی متابولیزه شده و به یکدیگر تبدیل نمی‌شوند. گردش روده‌ای - کبدی آن اثبات شده است.

همچنین یک فرآورده چشمی موضعی آن برای درمان میوز حین جراحی در دسترس است. مشخص شده که فلوربی‌پروفن وریدی جهت تسکین درد در حوالی عمل در جراحی‌های کوچک گوش، گردن، و بینی مؤثر است و فرم مکیدنی آن جهت گلودرد مؤثر می‌باشد.

اگرچه عوارض جانبی این دارو شبیه NSAIDهای دیگر است، اما فلوربی‌پروفن به طور نادر با سفتی چرخ‌دنده‌ای، آتاکسی، ترمور و میوکلونوس نیز همراه می‌باشد.

ایبوپروفن

ایبوپروفن (ibuprofen) یک مشتق ساده فنیل‌پروپیونیک اسید می‌باشد (شکل ۱-۳۶). دوز روزانه حدود ۲۴۰۰mg ایبوپروفن، از نظر اثر ضدالتهابی، معادل ۴g آسپیرین است. مشخصات فارماکوکینتیک آن در جدول ۱-۳۶ آورده شده است.

ایبوپروفن خوراکی معمولاً با دوز پایین تجویز می‌گردد (کمتر از ۱۶۰۰mg در روز)؛ در این مقادیر، اثر ضددرد مشاهده شده اما تأثیر ضدالتهابی بروز نمی‌کند. این دارو بدون نیاز به نسخه و در فرم‌هایی با دوز کم در بازار موجود است.

در نوزادان نارس، تجویز ایبوپروفن خوراکی و تزریقی در بستن مجرای شریانی باز، مؤثر است. میزان تأثیر و ایمنی ایبوپروفن در هنگام تجویز برای بستن PDA همانند ایندومتاسین است. به نظر می‌رسد کرم موضعی آن در فاسیا و عضله جذب می‌شود؛ کرم ایبوپروفن نسبت به کرم پلاسبو در درمان استئوآرتریت اولیه زانو مؤثرتر بوده است. یک فرآورده ژل مایع از ایبوپروفن ۴۰۰mg در درد دندانی پس از جراحی رفع سریع‌تر درد و تأثیرگذاری کلی بهتری را نشان داده است.

در مقایسه با ایندومتاسین، ایبوپروفن کاهش کمتری در خروجی ادرار ایجاد کرده و موجب احتباس مایع کمتری می‌شود. مصرف این دارو در افراد دچار پولیپ بینی یا آنژیوادم و کسانی که به دنبال مصرف آسپیرین دچار اسپاسم برونش می‌شوند، ممنوعیت نسبی دارد. مننژیت آسپتیک (به ویژه در بیماران مبتلا به SLE)، و احتباس مایع نیز گزارش شده است. تجویز همزمان ایبوپروفن، مهار قابل برگشت پلاکتی ناشی از آسپیرین را آنتاگونیزه می‌نماید. بنابراین، درمان با ایبوپروفن در بیماران دارای خطر بالای قلبی - عروقی، آثار حفاظت کنندهٔ قلبی آسپیرین را ممکن است محدود کند. علاوه بر این، استفاده توأم از ایبوپروفن و آسپیرین ممکن است اثر کلی ضدالتهاب را *کاهش* دهد. عوارض جانبی شایع در قبل ذکر شده است و عوارض هماتولوژیک نادر عبارتند از آگرانولوسیتوز و کم‌خونی آپلاستیک.

ایندومتاسین

ایندومتاسین که در سال ۱۹۶۳ معرفی شد، یک مشتق ایندول است (شکل ۱-۳۶). این دارو یک مهارکننده قوی و غیرانتخابی COX است و می‌تواند موجب مهار فسفولیپاز A و C، کاهش مهاجرت نوتروفیل و کاهش تکثیر سلول‌های T و B شود.

ایندومتاسین از نظراندیکاسیون مصرف و مسمومیت با سایر NSAIDها متفاوت است. از آن در درمان مجرای شریانی باز (PDA) استفاده می‌شود. ایندومتاسین در تعداد زیادی از آزمون‌های کوچک یا کنترل نشده جهت بسیاری از وضعیت‌ها بررسی شده که عبارتند از: سندرم Sweet، آرتریت روماتوئید جوانان، پلورزی، سندرم نفروتیک، دیابت بی‌مزه، واسکولیت کهیری، درد پس از اپی‌زیوتومی و پروفیلاکسی استخوان‌سازی هتروتروفیک پس از آرتروپلاستی.

یک فرآوردهٔ چشمی ظاهراً جهت التهاب ملتحمه برای کاهش درد پس از خراشیدگی تروماتیک قرنیه مؤثر می‌باشد. التهاب لثه به دنبال تجویز دهان‌شویه ایندومتاسین کاهش می‌یابد. تزریق اپی‌دورال موجب میزانی از رفع درد شبیه به اثر متیل‌پردنیزولون در سندرم پس از لامینکتومی می‌گردد.

در دوز معمول ایندومتاسین عوارض جانبی شایع ذکر شده را دارد و عوارض گوارشی آن ممکن است شامل پانکراتیت باشد. سردرد توسط ۲۵-۱۵٪ از بیماران تجربه شده است که می‌تواند همراه با سرگیجه، گیجی، و افسردگی باشد. نکروز پاپیلاری کلیه نیز مشاهده شده است. شماری از تداخل‌های دارویی گزارش شده است (فصل ۶۶ را ببینید).

کتوپروفن

کتوپروفن (ketoprofen) مشتق اسید پروپیونیک بوده و اثرات مهاری روی سیکلواکسیژناز (غیرانتخابی) و لیپوکسیژناز دارد. مشخصات فارماکوکینتیک دارو در جدول ۱-۳۶ آمده است. تجویز

همزمان پروبنسید موجب افزایش سطح پلاسمایی کتوپروفن و طولانی شدن نیمه عمر آن می‌گردد.

کارآیی کتوپروفن به میزان 300mg-100 در روز، معادل NSAIDهای دیگر است. مهمترین اثرات جانبی آن تأثیر بر روی دستگاه عصبی مرکزی و دستگاه گوارش است.

نابومتون

نابومتون تنها NSAID غیراسیدی می‌باشد که امروزه به کار می‌رود؛ این دارو به صورت پیش‌داروی کتونی تجویز شده و ساختار آن شبیه ناپروکسن است (شکل ۱-۳۶). نیمه عمر آن بیش از ۲۴ ساعت بوده (جدول ۱-۳۶) و لذا می‌توان آن را یک بار در روز تجویز کرد. این دارو دستخوش گردش روده‌ای - کبدی قرار نمی‌گیرد. از سوی دیگر، اختلال کلیوی منجر به دوبرابر شدن نیمه عمر آن و افزایش ۳۰ درصدی AUC [1] می‌گردد.

ویژگی‌های آن بسیار مشابه سایر NSAIDها بوده اما به نظر می‌رسد آسیب معدی کمتری ایجاد نماید. متأسفانه، غالباً دوزهای بالاتری (1500-2000mg/d) لازم بوده و یک NSAID بسیار گران‌قیمت است.

ناپروکسن

ناپروکسن یک نفتیل‌پروپیونیک اسید است. این تنها NSAID موجود در بازار است که به صورت یک ایزومر عرضه می‌شود. قسمت آزاد پلاسمایی ناپروکسن در زنان بیشتر از مردان است، اگرچه نیمه عمر در هر دو جنس مشابه است (جدول ۱-۳۶). ناپروکسن در اختلالات روماتیسمی مؤثر بوده و به صورت فرآورده آهسته‌رهش و سوسپانسیون خوراکی بدون نیاز به نسخه در دسترس است. یک فرآوردهٔ موضعی و یک محلول چشمی نیز در دسترس می‌باشند.

میزان بروز خونریزی‌های دستگاه گوارش فوقانی به دنبال مصرف بدون نسخه پایین بوده اما دو برابر ایبوپروفن است؛ به نظر می‌رسد میزان خطر با افزایش دوز مرتبط باشد. علاوه بر عوارض شایع ناشی از مصرف سایر NSAIDها، موارد نادری از پنومونی آلرژیک، و اسکولیت لکوسیتوکلاستیک و پورفیری کاذب گزارش شده است.

اکساپروزین

اکساپروزین (oxaprozin) یکی دیگر از مشتقات اسید پروپیونیک می‌باشد. همان طور که در جدول ۱-۳۶ ملاحظه می‌شود، تفاوت اساسی آن با دیگر اعضاء این زیرگروه نیمه عمر بسیار طولانی آن می‌باشد (۵۰ تا ۶۰ ساعت)؛ با این حال، دستخوش گردش روده‌ای - کبدی قرار نمی‌گیرد و خاصیت دفع کنندگی خفیف اسیداوریک دارد. از سایر جهات، فواید و خطرات این دارو مانند سایر NSAIDها است.

پیروکسیکام

پیروکسیکام (شکل ۱-۳۶) یک اکسیکام است که COX را به صورت غیرانتخابی مهار می‌کند اما در غلظت‌های بالا می‌تواند موجب مهار مهاجرت لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر، کاهش تولید اکسیژن رادیکال و مهار عملکرد لنفوسیت‌ها گردد. با توجه به نیمه عمر طولانی (جدول ۱-۳۶) می‌توان آن را به صورت یک بار در روز تجویز نمود.

از پیروکسیکام می‌توان در بیماری‌های روماتیسمی استفاده کرد. هنگامی که پیروکسیکام با دوز بیش از 20mg در روز مصرف می‌شود، میزان بروز زخم پپتیک و خونریزی افزایش می‌یابد. (خطر نسبی تا ۹/۵). عوارض شایع را در مطالب قبل مطالعه کنید.

سولینداک

سولینداک (sulindac) یک سولفوکساید بوده و پیش‌دارو می‌باشد. سولینداک به صورت غیرقابل بازگشت به متابولیت فعال سولفید متابولیزه می‌شود. چرخه روده‌ای - کبدی دارد که موجب می‌شود مدت اثر آن ۱۲ تا ۱۶ ساعت باشد.

سولینداک علاوه براندیکاسیون در بیماری‌های روماتیسمی موجب سرکوب پولیپوز خانوادگی روده نیز می‌شود. این دارو ممکن است ایجاد سرطان کولون، پستان و پروستات را در انسان مهار کند.

عوارض جانبی خطرناکی مانند سندرم استیونس جانسون (نکروز اپیدرم)، ترومبوسیتوپنی، آگرانولوسیتوز و سندرم نفروتیک مشاهده شده‌اند. همچنین مصرف آن گاه با آسیب کلستاتیک کبدی همراه بوده است.

تولمتین

تولمتین (tolmetin) مهارکننده غیرانتخابی COX با نیمه عمر کوتاه (۱ تا ۲ ساعت) است و کاربرداندکی دارد. این دارو (به دلایل ناشناخته) تأثیری در درمان نقرس ندارد.

سایر NSAIDها

آزاپروپازون، کارپروفن، مکلوفنامات و تنوکسیکام به ندرت تجویز می‌شوند و در اینجا بررسی نمی‌گردند.

1. Area under the curve

انتخاب NSAID

به طور کلی می‌توان گفت که کارآیی تمام NSAIDها از جمله آسپیرین (به جز چند استثناءاندک) مشابه یکدیگر است؛ به نظر می‌رسد تولمتین در نقرس بی‌تأثیر بوده و آسپیرین نسبت به سایر NSAIDها (از جمله ایندومتاسین) در اسپوندیلیت انکیلوزان کم-اثرتر باشد.

انتخاب دارو براساس عوارض جانبی و بهای آن خواهد بود. به عنوان مثال، عوارض گوارشی و کلیوی کتورولاک، مصرف آن را محدود می‌سازد. براساس یک مطالعه درباره عوارض سمی داروها مشاهده گردید که ایندومتاسین، تولمتین و مکلوفنامات بیشترین عوارض و سالسالات، آسپیرین و ایبوپروفن کمترین عوارض را ایجاد می‌کنند. در این مطالعه، مهارکننده‌های انتخابی COX-2 مورد بررسی قرار نگرفتند.

در بیماران مبتلا به اختلالات کلیوی، سالیسیلات‌های غیراستیله ممکن است بهترین انتخاب باشند. اختلال در آزمون‌های کارکرد کبدی، در پی مصرف دیکلوفناک و سولینداک بیش از سایر NSAIDها مشاهده می‌گردد. در بیماران در معرض خطر بالای خونریزی‌های گوارشی، استفاده از مهارکننده‌های انتخابی و نسبتاً گران‌قیمت COX-2 سلکوکسیب، احتمالاً ایمن‌تر است، اما احتمال سمیت قلبی عروقی آن بیشتر است. در این موارد می‌توان از سلکوکسیب[1] یا از یک NSAID به علاوه اومپرازول یا میزوپروستول استفاده کرد؛ کاهش خطر خونریزی در این گروه از بیماران بر قیمت بالای این نوع درمان ترجیح داده می‌شود.

در نتیجه انتخاب یک NSAID به عوامل متعددی نظیر کارآیی، بها، سمیت و عوامل فردی بی‌شماری (نظیر مصرف داروهای همزمان، بیماری‌های دیگر، تحمل بیمار، پوشش بیمه‌ای دارو) بستگی داشته و بدین ترتیب، هیچ NSAID خاصی برای تمامی بیماران، "بهترین دارو" تلقی نمی‌شود. با این حال، در هر مورد ممکن است یک یا دو NSAID انتخاب بهتری باشند.

■ داروهای ضدروماتیسمی تعدیل کننده بیماری (DMARDS)

آرتریت روماتوئید یک بیماری ایمونولوژیک پیش‌رونده است که علاوه بر کاهش تحرک و کیفیت زندگی، موجب عوارض مهم سیستمیک و کاهش طول عمر می‌شود. در سال‌های اخیر توجه زیادی به درمان‌هایی شده است که با تعدیل خود بیماری، موجب توقف یا حداقل کُندشدن این سیر پیشرونده می‌شوند. ۲ هفته تا ۶ ماه طول می‌کشد تا اثرات این داروهای تعدیل کننده بیماری آشکار شود.

این داروها شامل داروهای DMARD بیولوژیک (bDMARD) و صناعی سنتی (csDMARD) می‌شوند. داروهای صناعی سنتی مولکول‌های کوچکی دارند و عبارتند از: متوترکسات، آزاتیوپرین، کلروکین و هیدروکسی‌کلروکین، سیکلوفسفامید، سیکلوسپورین، لفلونومید، میکوفنولات موفتیل، و سولفاسالازین. توفاسیتینیب، اگرچه به عنوان یک داروی بیولوژیک وارد بازار شده است، در حقیقت یک DMARD صناعی هدف‌دار (tsDMARD) است . نمک‌های طلا که در گذشته به طور گسترده تجویز می‌شدند، به دلیل سمیت زیاد و اثر مورد سؤال آنها دیگر توصیه نمی‌شوند. مصرف آنها در درمان RA در کانادا محدود شده است. بیولوژیک‌ها داروهایی دارای مولکول بزرگ و معمولاً پروتئینی هستند که از طریق تکنولوژی DNA نوترکیب تولید می‌شوند. داروهای بیولوژیکی که برای آرتریت روماتوئید استفاده می‌شوند شامل موارد زیر هستند: بیولوژیک تنظیم‌کننده سلول‌های T (adatacept)، عامل سیتوتوکسیک برای سلول‌های B (rituximab)، داروهای مهارکننده‌ی IL-1 (آناکینرا، ریلوناسپت، کاناکینوماب) و آنتی‌بادی ضدگیرنده IL-6 (toclilizumab) و عامل بلوک‌کننده TNF-α (۵ دارو). داروهای bDMARD به دو زیرگروه تقسیم می‌شوند: فرآورده‌های با منشأ بیولوژیکی (یا ارثی[1]) و DMARDهای شبه بیولوژیکی که به آنها به ترتیب boDMARD و bsDMARD گفته می‌شود.

DMARDهای کوچک مولکول و بیولوژیک به ترتیب حروف الفبا بدون درنظر گرفتن منشأ بحث خواهند شد.

آباتاسپت

۱. **مکانیسم عمل:** آباتاسپت یک تعدیل‌کننده هم تحریکی است که فعال شدن سلول‌های T را مهار می‌کند (فصل ۵۵ را هم ببینید). پس از این که یک سلول T با یک سلول ارائه-دهنده آنتی‌ژن (APC) مواجه می‌شود، یک پیغام توسط CD28 موجود بر سلول T پدید می‌آید که با CD80 یا CD86 موجود بر APC واکنش می‌دهد و به فعال شدن سلول T می‌انجامد. آباتاسپت (که حاوی لیگانداندوژن CTLA-4 می‌باشد) به CD80 و CD86 متصل می‌شود و در نتیجه، از فعال‌سازی سلول‌های T پیشگیری می‌کند.

۲. **فارماکوکینتیک:** دوز توصیه شده‌ی آباتاسیت جهت درمان RA در بزرگسالان شامل انفوزین داخل وریدی در سه دوز اولیه (روز صفر، هفته دوم، و هفته چهارم) و سپس انفوزیون‌های ماهانه می‌شود. دوز براساس وزن بدن است: ۵۰۰mg در افراد کمتر از ۶۰kg ۷۵۰mg در افراد ۱۰۰kg-۶۰

1. Legacy

و ۱۰۰۰mg در افراد بیشتر از ۱۰۰ کیلوگرم. آباتاسپت همچنین شکل زیرجلدی نیز دارد که به صورت ۱۲۵mg در هفته تزریق می‌شود.

JIA را می‌توان به وسیله‌ی دوز القای آباتاسپت در روز ۰، هفته ۲، هفته ۴ و سپس تزریق وریدی هر ۴ هفته یک بار، درمان کرد. دوز توصیه شده برای بیماران ۱۷-۶ ساله‌ای که وزن کمتر از ۷۵kg دارند، ۱۰mg/kg است، در حالی که کودکان با وزن ۷۵ و بیشتر، از دوز وریدی بزرگسالان تا حداکثر ۱۰۰۰mg استفاده می‌کنند. نیمه عمر سرمی دارو ۱۶-۱۳ روز است. تجویز هم‌زمان دارو با متوتروکسات، NSAID، و کورتیکواستروئیدها بر روی کلیرانس آباتاسپت تأثیری نمی‌گذارد.

بیش‌تر بیماران ظرف ۱۶-۱۲ هفته پس از آغاز مصرف، به آباتاسپت پاسخ می‌دهند. با این حال برخی بیماران ظرف مدت کوتاه‌تری (۴-۲ هفته) پاسخ می‌دهند. یک مطالعه نشان داد که میزان تأثیر آباتاسپت و آدالیموماب (داروهای مهارکننده TNF-α را ببینید) مشابه است.

۳. موارد مصرف: آباتاسپت به شکل تک‌دارویی یا در ترکیب با متوتروکسات یا سایر DMARDها در افراد مبتلا به آرتریت روماتویید متوسط تا شدید یا PJIA شدید تجویز می‌شود. این دارو در ترکیب با متوتروکسات در مراحل اولیه پیشرفت آرتریت روماتویید یا در بیمارانی که تجربه متوتروکسات نداشته‌اند، مورد آزمایش قرار گرفته است. این ترکیب بهتر از متوتروکسات در کاهش فعالیت بیماری در طی مدت کم مثل ۲ ماه عمل کرد، به طرز چشمگیری مانع از پیشرفت رادیوگرافی بیماری در طی ۱ سال شد و موجب بهبود عملکرد فیزیکی و علائم بیمار شد. این بهبودی در طی سال دوم پایدار ماند و یا بیشتر شد. در ارزیابی بالینی دیگر (ADJUST) تأثیر آباتاسپت در جلوگیری از پیشرفت یک بیماری التهابی غیرقابل تمایز مفصل به سمت آرتریت روماتویید واضح، مورد سنجش قرار گرفت. نتایج به طور مشخص نشان داد بیمارانی که دارونما مصرف کرده بودند، نسبت به بیمارانی که آباتاسپت مصرف کرده بودند، در طول یک سال بیشتر به سمت آرتریت روماتوئید پیش رفتند.

آباتاسپت در سایر بیماری‌های روماتیسمی نظیر لوپوس، سندرم شوگرن اولیه، دیابت نوع ۱، بیماری التهابی روده و ولگاریس پسوریازیس هم مورد آزمایش قرار گرفته است، اما بیشترین تأثیر در بیماران مبتلا به آرتریت پسوریاتیکی (PsA) مشاهده شد.تأثیر این دارو در مراحل اولیه‌ی آرتریت روماتوئید و در بیمارانی که تاکنون متوتروکسات مصرف نکرده‌اند، بررسی شده است.

۴. عوارض جانبی: خطر عفونت (به ویژه در دستگاه تنفس فوقانی مشابه سایر DMARDهای بیولوژیک) کمی افزایش می‌یابد. مصرف همزمان با آنتاگونیست‌های TNF-α یا سایر داروهای بیولوژیکی توصیه نشده، زیرا احتمال عفونت جدی را افزایش می‌دهد. همهٔ بیماران پیش از شروع مصرف این دارو، باید از لحاظ سل مخفی و هپاتیت ویروسی بررسی شوند. از زمان شروع آباتاسپت تا ۳ ماه پس از قطع دارو، نباید از واکسن‌های زنده استفاده کرد. واکنش‌های مربوط انفوزیون و بیش‌حساسیتی (از جمله آنافیلاکسی) گزارش شده، اما نادر است. تولید آنتی‌بادی ضدآباتاسپت، کم (<۵٪) است و بر نتایج بالینی اثر ندارد. احتمال افزایش لنفوم در صورت آباتاسپت وجود دارد اما در مورد سایر بدخیمی‌ها این طور نیست.

آزاتیوپرین

۱.مکانیسم عمل: آزاتیوپرین یک DMARD غیربیولوژیک صناعی است که از طریق متابولیت اصلی خود ۶ - تیوگوانین عمل می‌کند. این متابولیت سنتز اینوزینیک اسید عملکرد سلول B و T، تولید ایمونوگلوبولین و ترشح IL-2 را سرکوب می‌نماید (فصل ۵۵ را ببینید).

۲. فارماکوکینتیک: آزاتیوپرین را می‌توان به صورت خوراکی و تزریقی تجویز کرد. متابولیسم آزاتیوپرین دو صورت دارد و متابولیزه‌کنندگان سریع آن را چهار بار سریع‌تر از متابولیزه‌کنندگان آهسته پاکسازی می‌کنند. تولید ۶ - تیوگوانین وابسته به تیوپورین متیل‌ترانسفراز (TPMT) است و بیمارانی که در آنها فعالیت TPMT کم است و یا وجود ندارد (۰/۳٪ جمعیت) در خطر خاص سرکوب مغز استخوان به علت غلظت‌های بیش از حد داروی مادر در صورت تنظیم نشدن دوز می‌باشند.

۳. موارد مصرف: آزاتیوپرین برای استفاده در آرتریت روماتوئید مجاز دانسته شده و با دوز ۲mg/kg در روز تجویز می‌شود. همچنین از این دارو به همراه دیگر داروهای سرکوبگر ایمنی برای جلوگیری از رد پیوند کلیه استفاده می‌شود. مطالعات کنترل شده، کارآیی آن را در لوپوس اریتماتوی سیستمیک، آرتریت پسوریاتیک، آرتریت واکنشی، پلی‌میوزیت، حفظ حالت خاموش و اسکولیت و بیماری بهجت نشان داده‌اند. همچنین از آزاتیوپرین در اسکلرودرمی نیز استفاده می‌شود؛ با این حال در یک مطالعه مشخص شد که تأثیر آن در کنترل پیشرفت اسکلرودرمی ریه از سیکلوفسفامید کمتر است. مطالعه دیگری نیز استفاده از آزاتیوپرین در اسکلرودرمی ریه تأیید کرده است. اگرچه هنوز مکانیسم تأثیر آن روشن نیست، اما این دارو در درمان اسکلرودرمی استفاده می‌شود.

۴. عوارض جانبی: عوارض جانبی آن عبارتند از سرکوب مغز استخوان، اختلالات گوارشی و افزایش خطر عفونت، چنان که در فصل ۵۵ ذکر شد، با مصرف آزاتیوپرین ممکن است لنفوم

افزایش یابد. به طور نادر، تب، راش، و سمیت کبدی نشان دهندهٔ واکنش‌های آلرژیک حاد می‌باشند.

کلروکین و هیدروکسی کلروکین

۱. مکانیسم عمل: کلروکین و هیدروکسی‌کلروکین داروهای غیربیولوژیکی هستند که به طور عمده در درمان مالاریا (فصل ۵۲ را ببینید) و نیز بیماری روماتیسمی به عنوان csDMARD استفاده می‌شوند. برای این دارو مکانیسمی به شرح زیر پیشنهاد شده است: سرکوب پاسخدهی لنفوسیت‌های T نسبت به مواد میتوژن، کاهش کموتاکسی گویچه‌های سفید، پایدارکردن آنزیم‌های لیزوزومی، پردازش از طریق گیرنده‌ی FC، مهار ساخت DNA و RNA و به دام‌انداختن رادیکال-های آزاد.

۲. فارماکوکینتیک: داروهای ضدمالاریا به سرعت جذب می-شوند و ۵۰٪ از آنها در پلاسما به پروتئین متصل می‌شوند. آنها به طور بسیار گسترده‌ای به بافت اتصال می‌یابند، بخصوص به بافت‌های حاوی ملانین از قبیل چشم‌ها. این داروها در کبد دآمینه می‌شوند و نیمه عمر آنها در خون تا ۴۵ روز است.

۳. موارد مصرف: داروهای ضدمالاریا برای آرتریت روماتوئید تأیید شده‌اند اما به عنوان DMARDهای خیلی مؤثری در نظر گرفته نمی‌شوند. استفاده از دوز بارگذاری ممکن است میزان پاسخدهی را افزایش دهد. هیچ شاهدی وجود ندارد که این ترکیبات در دوز معمول خود (تا ۶/۴mg/kg/d از هیدروکسی کلروکین یا ۲۰۰mg/d کلروکین) موجب تغییر آسیب استخوانی در آرتریت روماتوئید شوند. معمولاً به دست آمدن پاسخ ۶-۳ ماه به طول می‌انجامد. داروهای ضدمالاریا اغلب جهت کاهش مرگ و میر و درمان تظاهرات پوستی، سروزیت و درد مفصل لوپوس اریتماتوی سیستمیک به کار می‌روند و در سندرم شوگرن مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

۴. عوارض جانبی: اگرچه سمیت چشمی (فصل ۵۲) ممکن است در دوزهای بالاتر از ۲۵۰mg/d کلروکین و بیش از ۶/۴mg/kg/d هیدروکسی‌کلروکین روی دهد، اما در دوزهای پایین‌تر به ندرت ایجاد می‌گردد. با این وجود، مانیتورینگ چشمی در هر ۱۲ ماه توصیه شده است. سایر سمیت‌ها شامل سوءهاضمه، تهوع، استفراغ، درد شکم، راش، و کابوس می-باشند. به نظر می‌رسد که این داروها در حاملگی نسبتاً بی‌خطر باشند.

سیکلوفسفامید

۱. مکانیسم عمل: سیکلوفسفامید یک DMARD غیربیولوژیک صناعی است؛ و متابولیت فعال اصلی آن فسفورامید موستارد است که پیوندهایی میان دو رشته DNA ایجاد کرده و مانع از نسخه‌برداری می‌شود. این دارو کارکرد سلول‌های B و T را به میزان ۴۰-۳۰٪ کاهش می‌دهد؛ نشان داده شده که در بیماری‌های روماتیسمی سرکوب سلول‌های T با پاسخ بالینی در ارتباط است. اثرات فارماکوکینتیک و سمیت آن در فصل ۵۴ بحث شده است.

۲. موارد مصرف: از سیکلوفسفامید با دوز ۲mg/kg در روز در درمان لوپوس اریتماتوی سیستمیک، واسکولیت‌ها، گرانولوماتوز وگنر و سایر بیماری‌های روماتیسمی استفاده می‌شود.

سیکلوسپورین

۱. مکانیسم عمل: سیکلوسپورین آنتی‌بیوتیک پپتیدی است اما به عنوان csDMARD در نظر گرفته می‌شود. سیکلوسپورین از طریق تنظیم نسخه‌برداری ژنی موجب مهار تولید گیرنده IL-1 و IL-2 شده و به طور ثانویه تعامل ماکروفاژ – سلول T و پاسخدهی سلول T را مهار می‌نماید (فصل ۵۵ را ببینید). عملکرد سلول B وابسته به سلول T نیز تحت تأثیر قرار می-گیرد.

۲. فارماکوکینتیک: جذب سیکلوسپورین ناکامل و تا حدودی نامنظم است، اگرچه یک فرمولاسیون امولسیون جدید موجب فراهمی‌زیستی ۲۰ تا ۳۰٪ می‌شود. آب گریپ‌فروت موجب افزایش فراهمی‌زیستی سیکلوسپورین تا ۶۲٪ می‌گردد. سیکلوسپورین توسط CYP3A متابولیزه می‌شود و بنابراین تداخلات دارویی زیادی دارد (فصل‌های ۵۵ و ۶۶ را ببینید).

۳. موارد مصرف: سیکلوسپورین جهت استفاده در آرتریت روماتوئید مجاز شناخته شده و موجب تأخیر در ظهور اروزیون‌های استخوانی جدید می‌گردد. دوز معمول آن ۵mg/kg-۳ در روز به صورت منقسم در دو دوز می‌باشد. گزارشاتی حاکی از این هستند که این دارو ممکن است در لوپوس اریتماتوی سیستمیک، پلی‌میوزیت و درماتومیوزیت، گرانولوماتوز و گنر و آرتریت مزمن جوانی مفید باشد.

۴. عوارض جانبی: لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و به میزان کمتر، آنمی قابل پیش‌بینی است. دوزهای بالای این دارو می‌تواند سمیت قلبی داشته باشد و عقیمی ممکن است در اثر مصرف طولانی‌مدت در دوزهای ضدروماتیک به ویژه در خانم‌ها رخ

دهد. سرطان مثانه بسیار نادر است اما باید حتی ۵ سال بعد از قطع دارو به آن توجه کرد.

لفلونومید

۱. **مکانیسم عمل:** لفلونومید که نوعی csDMARD دیگر است، به سرعت در روده و پلاسما به متابولیت فعال خود A77-1726 تبدیل می‌گردد. A77-1726 موجب مهار دی-هیدرواوروتات دهیدروژناز می‌شود که منجر به کاهش سنتز ریبونوکلئوتید می‌گردد. به این ترتیب، سلول تحریک شده در مرحله G_1 متوقف می‌شود. در نتیجه، لفلونومید تکثیر خودایمن سلول‌های T و تولید اتوآنتی‌بادی‌ها به وسیله سلول‌های B را مهار می‌کند. این متابولیت به طور ثانویه موجب افزایش سطح mRNA گیرنده IL-10، کاهش غلظت mRNA (نوع A) گیرنده IL-8 و فعال شدن فاکتور کاپا B هسته‌ای متکی به TNF-α می‌گردد.

۲. **فارماکوکینتیک:** لنفلونومید به طور کامل جذب می‌شود و متوسط نیمه‌عمر پلاسمایی آن ۱۹ روز می‌باشد. A77-1726 در گردش مجدد روده‌ای - کبدی قرار می‌گیرد و به نظر عمر مشابه‌ای دارد. کلستیرامین می‌تواند دفع لفلونومید را افزایش دهد و کلیرانس کلی آن را تقریباً تا ۵۰٪ بیشتر می‌کند.

۳. **موارد مصرف:** لفلونومید در آرتریت روماتوئید (شامل مهار آسیب استخوانی) به‌اندازه متوترکسات مؤثر است. در یک مطالعه، درمان ترکیبی با توترکسات و لفلونومید موجب پاسخ ACR20 ۴۶/۲٪ در مقایسه با ۱۹/۵٪ در بیمارانی شد که متوترکسات تنها دریافت می‌کردند.

۴. **عوارض جانبی:** اسهال یا مدفوع شل در ۲۵٪ از بیماران گیرنده لفلونومید رخ می‌دهد، اگرچه تنها ۵-۳٪ از موارد به علت این عارضه دارو را قطع می‌نمایند. افزایش در آنزیم‌های کبدی نیز روی می‌دهد. هر دوی این اثرات را می‌توان از طریق کاهش دوز لفلونومید کاهش داد. عوارض جانبی دیگر همراه با لفلونومید عبارتند از آلوپسی خفیف، افزایش وزن و افزایش فشارخون، لکوپنی و ترومبوسیتوپنی به طور نادر روی می‌دهند. مصرف این دارو در حاملگی ممنوع می‌باشد.

متوترکسات

متوترکسات یک آنتی‌متابولیت غیربیولوژیک صناعی است که امروزه به عنوان اولین csDMARD انتخابی در درمان آرتریت روماتوئید در نظر گرفته می‌شود و در ۷۰-۵۰٪ از بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو در این بیماری با دوزهایی بسیار پایین‌تر نسبت به شیمی‌درمانی سرطان فعال می‌باشد (فصل ۵۴).

۱. **مکانیسم عمل:** مکانیسم اصلی اثر متوترکسات با دوزهای پایینی که در بیماری‌های روماتیسمی استفاده می‌شود، احتمالاً مربوط به مهار آمینوایمیدازول کربوکسامید ریبونوکلئوتید (AICAR) ترانس فرمیلاز و سنتز تیمیدیلات است. AICAR در داخل سلول تجمع می‌یابد و به صورت رقابتی AMP دآمیناز را مهار کرده و منجر به تجمع AMP می‌گردد. AMP آزادشده و در خارج سلول به آدنوزین تبدیل می‌گردد که که مهارکننده قوی التهاب است. به همین دلیل، اثرات التهابی نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت مهار می‌گردد. متوتروکسات اثرات ثانویه بر کموتاکسی نوتروفیل‌ها دارد. تا حدودی بر دی‌هیدروفولات ردوکتاز اثر می‌گذارد که این عملکرد لنفوسیت و ماکروفاژ را تحت تأثیر می‌گذارد اما این مکانیسم اصلی عملکرد آن نیست. متوترکسات تأثیر مهاری مستقیم بر تکثیر دارد و آپوپتوز سلول‌های ایمنی را تحریک می‌کند. به علاوه، موجب مهار سیتوکین‌های التهابی مرتبط با سینوویت روماتیسمی می‌گردد.

۲. **فارماکوکینتیک:** متوترکسات می‌تواند هم به صورت خوراکی و هم تزریقی (IM یا SC) تجویز شود. این دارو پس از تجویز خوراکی تقریباً به میزان ۷۰٪ جذب می‌شود (فصل ۵۴)، البته با وجود تفاوت‌ها، در یک مطالعه فراهم‌زیستی متوترکسات وقتی بیش از ۲۵ میلی‌گرم هر هفته مصرف می‌شد، بیشتر کاهش یافت. دارو به یک متابولیت هیدروکسیله با فعالیت کمتر متابولیزه می‌گردد و هم داروی اصلی و هم متابولیت آن در درون سلول‌ها پلی‌گلوتاماته می‌گردند و برای مدت‌های طولانی در سلول باقی می‌مانند. نیمه عمر سرمی متوترکسات معمولاً فقط ۹-۶ ساعت است. هیدروکسی‌کلروکین می‌تواند پاکسازی متوترکسات را کاهش یا بازجذب توبولی آن را افزایش دهد. این دارو به طور عمده در ادرار دفع می‌شود، اما تا ۳۰٪ آن ممکن است در صفرا دفع گردد.

۳. **دوز و موارد مصرف:** توصیه می‌شود دارو با دوز ۷/۵ میلی‌گرم در هفته شروع شود. بسته به پاسخ بیمار، دوز متوترکسات افزایش یافته تا به رایج‌ترین رژیم متوترکسات جهت درمان آرتریت روماتوئید که به صورت ۲۵mg-۱۵ هفتگی است، برسد. باید توجه داشت که افزایش اثر آن تا ۳۵mg-۳۰ در هفته روی می‌دهد اگرچه سمیت را هم افزایش می‌دهد. این دارو سرعت ظهور اروزیون‌های جدید را کاهش می‌دهد. شواهد از استفاده از آن در آرتریت مزمن جوانی حمایت می‌کنند و همچنین در پسوریازیس، آرتریت پسوریاتیک، پلی‌میوزیت، اسپوندیلیت انکیلوزان، درماتومیوزیت، گرانولوماتوز وگنر، آرتریت سلول غول‌آسا، لوپوس اریتماتوی و واسکولیت به کار رفته است.

۴. عوارض جانبی: بیشترین عوارض جانبی آن، تهوع و زخم‌های مخاطی گزارش شدند. علاوه بر این، سایر عوارض جانبی نظیر لکوپنی، کم‌خونی، استوماتیت، زخم‌های گوارشی و آلوپسی احتمالاً نتیجه مهار تکثیر سلولی است. عوارض کبدی وابسته به دوز به صورت افزایش آنزیم شایع بوده اما سیروز نادر است (کمتر از ۱٪) و سمیت کبدی با غلظت سرمی متوتروکسات ارتباطی ندارد. واکنش‌های ریوی شبه‌افزایش حساسیتی همراه با تنگی نفس به طور نادر همراه با واکنش‌های لنفوماتوز کاذب گزارش شده است. بروز اختلال در تست‌های عملکرد گوارشی و کبد را می‌توان با تجویز لکوورین ۲۴ ساعت بعد از دوز هفتگی یا با تجویز روزانه اسید فولیک کاهش داد. اگرچه این کار با کاهش ۱۰٪ اثربخشی متوتروکسات همراه است. این دارو در بارداری ممنوع است.

مایکوفنولات موفتیل

۱. مکانیسم عمل: مایکوفنولات موفتیل (MMF) نوعی csDMARD است که به مایکوفنولیک اسید (فرم فعال دارو) تبدیل می‌شود. این فرآورده فعال، اینوزین منوفسفات دهیدروژناز را مهار می‌کند و در نتیجه، پرولیفراسیون لنفوسیت‌های T و B را مهار می‌نماید و بدین ترتیب با اتصال لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال تداخلی می‌کند که این تداخل از طریق مهار E- سلکتین، P- سلکتین و مولکول اتصالی داخل سلولی ۱ انجام می‌شود. فارماکوکینتیک و عوارض جانبی در فصل ۵۵ ذکر شده‌اند.

۲. موارد مصرف: MMF جهت درمان بیماری کلیوی ناشی از لوپوس اریتماتوز مؤثر است و ممکن است در واسکولیت‌ها و گرانولوماتوز وگنر مفید باشد. با این که این دارو با دوز 2g/d جهت درمان آرتریت روماتوئید به کار می‌رود، اما اطلاعات کنترل شده در مورد تأثیرگذاری آن در این بیماری وجود ندارد.

۳. عوارض جانبی: MMF می‌تواند تهوع، ناراحتی معده و درد شکم ایجاد کند. مانند آزاتیوپرین، سمیت کبدی دارد. این دارو می‌تواند لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و آنمی ایجاد کند و با افزایش بروز عفونت‌ها همراه است. به ندرت باعث بدخیمی می‌گردد.

ریتوکسیماب

۱. مکانیسم عمل: ریتوکسیماب یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی کایمریک است که لنفوسیت‌های CD20 B را هدف می‌گیرد (فصل ۵۵). کاهش این سلول‌ها از طریق سیتوتوکسیسیته با واسطهٔ سلولی و کمپلمان و تحریک آپوپتوز انجام می‌گیرد. کاهش لنفوسیت‌های B، ارائه آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T کاهش می‌دهد و ترشح سیتوکین‌های التهابی را مهار می‌کند که به کاهش التهاب می‌انجامد. ریتوکسیماب سلول‌های B محیطی را با سرعت کاهش می‌دهد. هر چند این اثر نه با کارآیی و نه با سمیت دارو ارتباط دارد.

۲. فارماکوکینتیک: ریتوکسیماب به صورت دو انفوزیون داخل وریدی ۱۰۰۰ میلی‌گرمی به فاصلهٔ دو هفته از یکدیگر به کار می‌رود. در صورت نیاز، این درمان هر ۶ تا ۹ ماه تکرار می‌شود. تکرار این دوره‌ها مؤثر خواهد بود. تجویز استامینوفن، آنتی‌هیستامین و گلوکوکورتیکوئیدهای وریدی ۳۰ دقیقه قبل از انفوزیون (معمولاً 100mg متیل‌پردنیزولون)، میزان بروز و شدت واکنش‌های انفوزیون را کاهش می‌دهد.

۳. موارد مصرف: ریتوکسیماب (به همراه متوترکسات) برای درمان آرتریت روماتوئید فعال متوسط تا شدید در آن گروه از بیماران به کار می‌رود که به یک یا چند آنتاگونیست TNF-α پاسخ کافی نمی‌دهند. ریتوکسیماب به همراه گلوکوکورتیکوئیدها برای درمان بزرگسالان مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (که قبلاً گرانولوماتوز وگنر نامیده می‌شد)، پلی‌آنژیت میکروسکوپی و دیگر اشکال واسکولیت مورد تأیید قرار گرفته است (فصل ۵۴ را برای استفاده این دارو در لنفوم‌ها و لوسمی‌ها ببینید).

۴. عوارض جانبی: در حدود ۳۰ درصد بیماران در پی تجویز نخستین 1000mg دارو به بثورات دچار می‌شوند؛ این عارضه در انفوزیون دوم به حدود ۱۰ درصد و در دفعات بعدی به طور پیشرونده‌ای کاهش می‌یابد. این بثورات معمولاً قطع دارو را ضروری نمی‌سازند، هر چند با مشاهدهٔ واکنش‌های کهیری یا آنافیلاکتیک، ادامهٔ درمان باید متوقف شود. سطح ایمونوگلوبولین‌ها (به ویژه IgG و IgM) در دوره‌های بعدی درمان ممکن است کاهش یابد و عفونت‌هایی روی دهد، هر چند آنها به نظر نمی‌رسد که با کاهش ایمونوگلوبولین‌ها رابطهٔ مستقیمی داشته باشند. بروز عفونت‌های وخیم و گاه کشنده باکتریایی، ویروسی و قارچی تا یک سال پس از دریافت آخرین دوز ریتوکسیماب گزارش شده است؛ همچنین افرادی که عفونت شدید و فعال دارند نباید این دارو را دریافت کنند. ریتوکسیماب موجب فعال شدن دوبارهٔ ویروس هپاتیت B (HBV) می‌شود که مستلزم پایش بیمار پیش از شروع درمان تا چندین ماه پس از شروع درمان است. ریتوکسیماب موجب فعال‌سازی سل یا بروز لنفوم یا سایر تومورها نمی‌شود (فصل ۵۵) واکنش‌های جلدی مخاطی کشنده نیز در بیمارانی که ریتوکسیماب دریافت کرده‌اند، گزارش شده است. انواع مختلفی از سیتوپنی ممکن است رخ دهد، لذا در مبتلایان به

آرتریت روماتوئید باید هر ۴-۲ ماه CBC بیمار بررسی شود. سایر عوارض جانبی مانند حوادث قلبی - عروقی نادر هستند.

سولفاسالازین

۱. مکانیسم عمل: سولفاسالازین یک csDMARD است که به سولفاپیریدین و ۵- آمینوسالیسیلیک اسید متابولیزه می‌شود و تصور می‌شود که احتمالاً سولفاپیریدین بخش فعال در درمان آرتریت روماتوئید است (برخلاف بیماری التهابی روده، فصل ۶۲ را ببینید). برخی از صاحب‌نظران عقیده دارند که خود سالفاسالازین نیز دارای اثراتی است. سرکوب پاسخ‌های سلول T به کونکاناوالین و مهار تکثیر سلول‌های B در آزمایشگاه نیز به ثبت رسیده‌اند. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده که سولفاسالازین یا متابولیت‌های آن، آزادسازی سیتوکین‌های التهابی، از جمله آنهایی که توسط مونوسیت‌ها یا ماکروفاژها تولید می‌شوند (مانند اینترلوکین ۱، ۶ و ۱۲، و TNF-α)، مهار می‌کنند.

۲. فارماکوکینتیک: تنها ۲۰-۱۰٪ از سولفاسالازین خوراکی جذب می‌شود، اگرچه بخشی از آن متحمل گردش مجدد روده‌ای - کبدی به درون روده می‌گردد و در آنجا سولفاسالازین توسط باکتری‌های روده‌ای احیا شده و سولفاپیریدین و ۵ - آمینوسالیسیلیک اسید را آزاد می‌نماید (شکل ۸-۶۲). سولفاپیریدین به خوبی جذب می‌شود، در حالی که ۵ - آمینوسالیسیلیک اسید جذب نشده باقی می‌ماند. مقداری از سولفاسالازین به صورت تغییرنیافته در ادرار دفع می‌شود در حالی که سولفاپیریدین پس از استیلاسیون و هیدروکسیلاسیون کبدی دفع می‌گردد. نیمه عمر سولفاسالازین ۱۷-۶ ساعت است.

۳. موارد مصرف: سولفاسالازین در آرتریت روماتوئید مؤثر است و سرعت پیشرفت بیماری را کاهش می‌دهد. از این دارو در آرتریت مزمن جوانی، آرتریت پسوریاتیک، بیماری التهابی روده، اسپوندیلیت انکیلوزان و یووئیت همراه با آن استفاده شده است. رژیم عمول آن 3g/d-۲ می‌باشد.

۴. عوارض جانبی: تقریباً ۳۰٪ از بیمارانی که از سولفاسالازین استفاده می‌کنند به علت سمیت دارو را قطع می‌نمایند. عوارض جانبی شایع عبارتند : تهوع، استفراغ، سردرد و راش. آنمی همولیتیک و مت‌هموگلوبینمی نیز روی می‌دهند اما نادر می‌باشند. نوتروپنی در ۵-۱٪ از بیماران روی می‌دهد، در حالی که ترومبوسیتوپنی بسیار نادر است. سمیت ریوی و DNA دورشته‌ای مثبت گاهی دیده می‌شوند، اما لوپوس ناشی از دارو نادر است. ناباروری برگشت‌پذیر در مردان رخ می‌دهد، اما سولفاسالازین بر روی باروری زنان مؤثر نیست. به نظر نمی‌رسد که این دارو تراتوژن باشد.

توسیلی زوماب

۱. مکانیسم عمل: توسیلی‌زوماب، آنتی‌بادی بیولوژیک انسانی جدیدی است که به گیرنده‌های IL-6 متصل به غشاء و محلول وصل شده و سیگنال‌دهی مرتبط با IL-6 از طریق این رسپتورها را مهار می‌کند. IL-6 سیتوکین پیش‌التهابی است که توسط سلول‌های مختلفی شامل سلول‌های B، T، مونوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های سینوویال واندوتلیال تولید می‌شود. IL-6 در پروسه‌های مختلفی نظیر فعال کردن سلول‌های T، سنتز پروتئین فاز حاد کبدی و تحریک پروسه‌های التهابی در بیماری‌هایی نظیر آرتریت روماتوئید و اسکلروز سیستمیک نقش دارد. در مطالعه فاز ۴، درمان تک-دارویی با توسیلی‌زوماب بهتر از درمان تک‌دارویی با آدالی موماب، در جهت کاهش علائم و نشانه‌های آرتریت روماتوئید در بیمارانی بود که پاسخ ناقص به متوترکسات می‌دهند.

۲. فارماکوکینتیک: نیمه عمر آن وابسته به دوز است و به ازای 4mg/kg حدود ۱۱ روز و به ازای 8mg/kg حدود ۱۳ روز است. IL-6 می‌تواند ایزوآنزیم‌های متعددی از CYP450 را سرکوب کند و به همین دلیل مهار IL-6 می‌تواند فعالیت CYP450 را افزایش دهد. این اثر از نظر بالینی برای داروهایی که سوبسترای CYP450 هستند و پنجره درمانی کوچکی دارند (نظیر سیکلوسپورین و وارفارین) مهم است و نیاز به تنظیم دوز داروها وجود دارد.

توسیلی‌زوماب می‌تواند همراه با سایر DMARDهای غیربیولوژیک یا به صورت مونوتراپی استفاده شود. در ایالات متحده دوز توصیه شده برای شروع درمان در آرتریت روماتوئید، 4mg/kg به صورت داخل وریدی هر ۴ هفته است و سپس بسته به پاسخ بالینی به 8mg/kg تا حداکثر 800mg در هر بار تزریق افزایش می‌یابد. در اروپا دوز شروع توسیلی‌زوماب 8mg/kg تا حداکثر 800mg است. دوز توسیلی‌زوماب در SJIA و PJIA از یک الگوریتم وابسته به وزن بیمار تبعیت می‌کند. علاوه بر این تغییر دوز براساس برخی تغییرات آزمایشگاهی نظیر افزایش آنزیم‌های کبدی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی رخ می‌دهد.

۳. موارد مصرف: توسیلی‌زوماب در بیماران بزرگسال مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال متوسط تا شدید که به یک یا چند DMARD پاسخ نداده‌اند به کار می‌رود. این دارو همچنین در بیماران مبتلا به SJIA فعال یا PJIA فعال که بیش از ۲ سال سن دارند قابل استفاده است. براساس مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده است، تأثیر این دارواندکی بیش از آدالیموماب است.

یک مطالعه در فاز ۳، بر روی استفاده از توسیلی‌زوماب در اسکلروز سیستمیک در حال انجام است.

۴. عوارض جانبی: عفونت‌های جدی شامل سل، عفونت‌های قارچی، ویروسی و سایر عفونت‌های فرصت‌طلب رخ می‌دهد. قبل از شروع درمان باید بیمار را از نظر سل بررسی کرد. شایع‌ترین عوارض جانبی عفونت دستگاه تنفس فوقانی، سردرد، افزایش فشارخون و افزایش آنزیم‌های کبدی است. نوتروپنی و کاهش پلاکت‌ها گاه رخ می‌دهد و سطح لیپید (کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و HDL) باید چک شود. پرفوراسیون گوارشی در بیماران مبتلا به دیورتیکولیت یا در بیماران با مصرف کورتیکواستروئید گزارش شده است. گرچه شیوع بیشتر این عارضه‌ی جانبی در این دارو نسبت به داروهای مهارکننده TNF-α ثابت نشده است. اختلالات دمیلینه شامل اسکلروز مالتیپل به ندرت از عوارض توسیلی-زوماب هستند. کمتر از ۱٪ بیماران دچار واکنش آنافیلاکتیک می‌شوند، در ۲٪ از بیماران برعلیه توسیلی‌زوماب آنتی‌بادی ساخته می‌شود که می‌تواند موجب واکنش‌های افزایش حساسیت شده و قطع دارو را ضروری می‌سازد.

داروهای ضد TNF-α

سیتوکین‌ها نقش محوری در پاسخ ایمنی انسان و همچنین بروز آرتریت روماتوئید ایفا می‌کنند (فصل ۵۵ را ببینید). هر چند طیف وسیعی از سیتوکین‌ها در مفاصل بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید یافت می‌شود، ظاهراً TNF-α نقش کلیدی در فرایند التهاب ایفا می‌کند.

TNF-α از طریق فعال کردن گیرنده‌های اختصاصی متصل به غشا ($TNFR_1$ و $TNFR_2$) بر عملکرد سلولی تأثیر می‌گذارد. پنج DMARD بیولوژیک که با TNF-α تداخل می‌کنند جهت درمان آرتریت روماتوئید و بیماری‌های روماتیک تأیید شده‌اند (شکل ۴-۳۶). DMARDهای شبه بیولوژیکی (bsDMARD) با قیمت کمتر در بعضی از کشورها در دسترس هستند و در سایر کشورها در حال استفاده آزمایشی هستند. تاکنون، کارآیی، سمیت و ایمنی‌زایی این bsDMARDها مشابه csDMARD بوده است. این داروها عوارض جانبی مشترک زیادی دارند؛ این عوارض در پایان این بخش توضیح داده شده‌اند.

آدالیموماب (Adalimumab)

۱) مکانیسم عمل: آدالیموماب یک آنتی‌بادی IgG_1 منوکلونال ضد TNF نوترکیب انسانی است. این ترکیب با TNF-α محلول می‌شود و از تعامل آن با گیرنده‌های سطح سلولی p55 و p75 جلوگیری می‌کند. این امر موجب کاهش عملکرد ماکروفاژو سلول T می‌گردد.

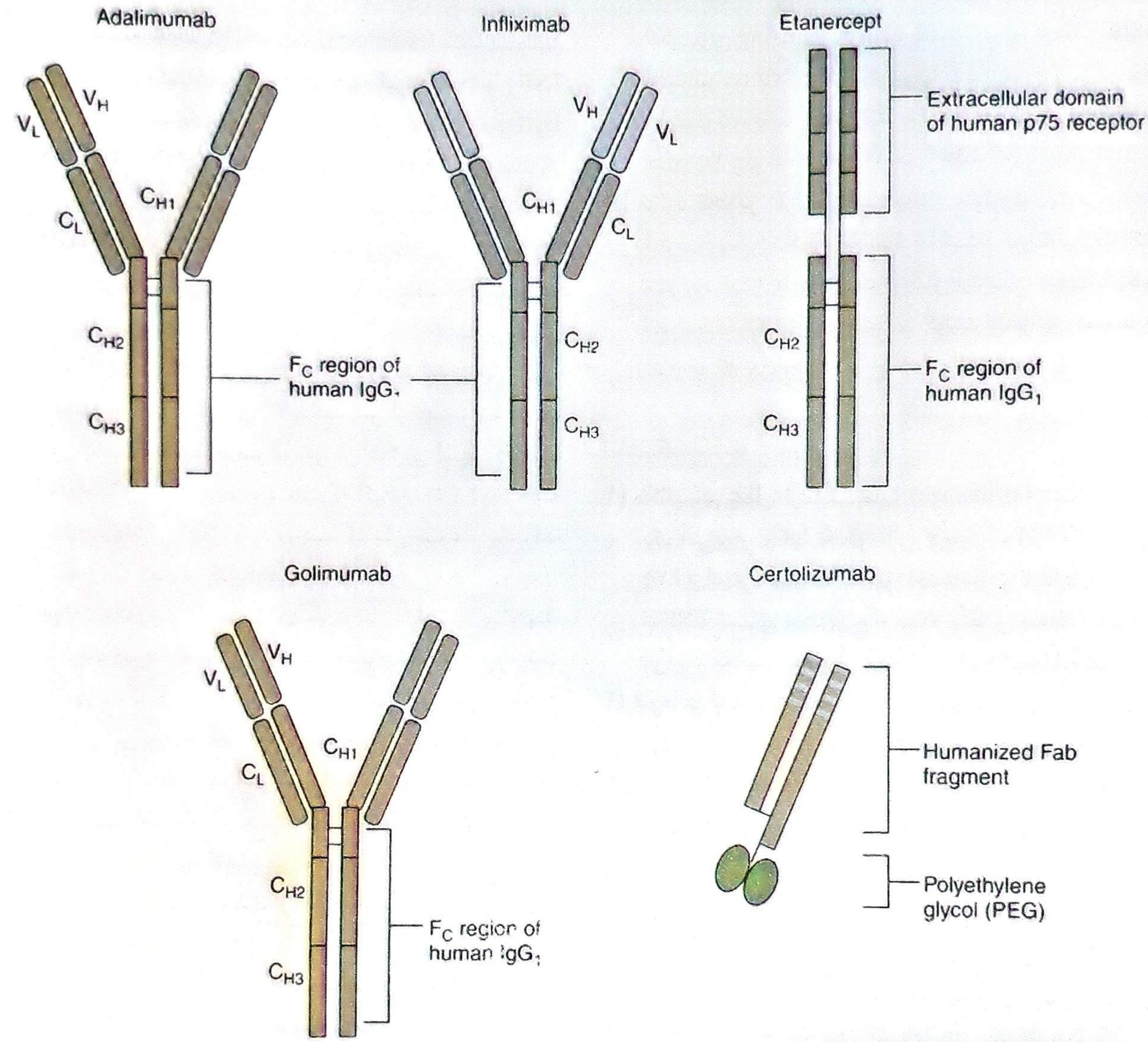
۲) فارماکوکینتیک: آدالیموماب به صورت زیرجلدی داده می‌شود و دارای نیمه‌عمر ۲۰-۱۰ روز است. کلیرانس آن در حضور متوترکسات تقریباً تا ۴۰٪ کاهش می‌یابد و هنگامی که متوترکسات به صورت همزمان داده شود تشکیل آنتی‌بادی ضدمنوکلونال انسانی کاهش می‌یابد. دوز معمول در آرتریت روماتوئید ۴۰mg یک هفته در میان است، اما افزایش دوز به ۴۰mg در هفته شایع است. در پسوریازیس، ۸۰mg در هفته صفر، ۴۰mg در هفته ۱، و سپس ۴۰mg یک هفته در میان تجویز می‌شود. دوز اولیه در IBD بالاتر است، بیماران ۱۶۰mg در هفته‌ی ۰، ۸۰mg در هفته ۲ و سپس دوز نگهدارنده ۴۰mg را یک هفته در میان دریافت می‌کنند. مبتلایان به کولیت اولسراتیو در صورتی که در هفته ۸ شواهدی از بهبودی یافتند، باید دوز نگهدارنده را ادامه دهند. در مبتلایان به JIA دوز آدالیموماب وابسته به وزن است. در بیمارانی که ۳۰kg-۱۵ وزن دارند، از دوز ۲۰mg یک هفته در میان و در بیمارانی که ۳۰kg یا بیشتر هستند، از دوز ۴۰mg به صورت یک هفته در میان استفاده می‌شود.

۳) موارد مصرف: این ترکیب برای درمان آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت آنکلیوزان، آرتریت ایدیوپاتیک جوانان، پسوریازیس پلاکی، بیماری کرون و کولیت اولسراتیو پذیرفته شده است. دارو سرعت تشکیل ضایعات جدید را کاهش می‌دهد. دارو هم به صورت تک‌درمانی و هم در ترکیب با متوترکسات و سایر csDMARDهای غیربیولوژیکی مؤثر است. بر پایه‌ی گزارش‌های موردی، آدالیموماب در درمان بیماری بهجت، سارکوئیدوز و از همه مهم‌تر یووئیت غیرعفونی نیز مؤثر است.

سرتولی‌زوماب

۱) مکانیسم عمل: سرتولی‌زوماب آنتی‌بادی نوترکیب انسانی علیه قطعه Fab کونژوگه با پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) است که برای TNF-α انسانی اختصاصی است. سرتولی‌زوماب TNF-α محلول و متصل به غشا را به نحو وابسته به دوز خنثی می‌کند. علاوه بر این سرتولی‌زوماب فاقد ناحیه F_c که در آنتی‌بادی کامل دیده می‌شود، است؛ و در آزمایشگاه باعث اتصال کمپلمان نشده و سیتوتوکسیسیته سلولی مرتبط با آنتی‌بادی را ندارد.

۲) فارماکوکینتیک: سرتولی‌زوماب به شکل زیرجلدی داده شده و نیمه عمر آن ۱۴ روز است. متوتروکسات میزان ظهور آنتی-بادی ضدسرتولی‌زوماب را کاهش می‌دهد. دوز معمول برای آرتریت روماتوئید ۴۰۰mg در ابتدا و در هفته ۲ و ۴ است که سپس یک هفته در میان با دوز ۲۰۰mg یا دوز ۴۰۰mg هر ۴ هفته ادامه می‌یابد.



شکل ۴- ۳۶. ساختمان آنتاگونیست‌های TNF-α که در آرتریت روماتوئید به کار می‌روند. C_H بخش ثابت زنجیره سنگین؛ C_L، بخش ثابت زنجیره سبک؛ V_H، بخش متغیر زنجیره سنگین، V_L، بخش متغیر زنجیره سبک. نواحی آبی از انسان و نواحی قرمز از موش گرفته شده است؛ نواحی سبز پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) است.

۳) موارد مصرف: سرتولی‌زوماب در درمان افراد بالغ مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال متوسط تا شدید به کار می‌رود. این دارو می‌تواند به صورت تک‌دارویی یا در ترکیب با سایر DMARDهای غیربیولوژیک استفاده گردد. علاوه بر این، سرتولی‌زوماب جهت تجویز برای بالغین مبتلا به بیماری کرون، آرتریت پسوریاتیک و اسپوندیلیت آنکیلوزان مورد تأیید است. کارآزمایی head-to-head TNFi برای سرتولی‌زوماب (NCT 01500276)، به صورت یک مطالعه چند مرکزی، یک سویه کور، به مدت ۲۴ ماه، تصادفی، گروه‌های موازی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که به صورت متوسط تا شدید به متوترکسات پاسخ ناقص می‌دهند، انجام شد تا تأثیر تجویز آدالی‌موماب + متوترکسات در مقایسه با سرتولی زوماب + متوترکسات سنجیده شود. ACR20 در طول ۳ ماه پاسخ می‌دهد و به سطح کمتری از فعالی بیماری در طی ۲ سال دست می‌یابد که از نظر عددی برای دو پروتکل مقایسه است.

اتانرسپت

۱) مکانیسم عمل: اتانرسپت (etanercept) یک پروتئین فوزیونی نوترکیب است که از دو جزء گیرنده محلول TNF p75 متصل به بخش F_c از IgG_1 انسانی تشکیل می‌گردد (شکل ۴-۳۶)؛ این پروتئین دو مولکول TNF-α را به یکدیگر متصل می‌کند. همچنین لنفوتوکسین آلفا را نیز مهار می‌نماید.

۲) فارماکوکینتیک: اتانرسپت به صورت زیرجلدی با دوز ۲۵mg دوبار در هفته تجویز یا ۵۰mg یک بار در هفته می‌شود. در پسوریازیس، ۵۰mg دوبار در هفته برای ۱۲ هفته و سپس هفته‌ای ۵۰mg تجویز می‌گردد. این دارو به کندی جذب می‌شود و حداکثر غلظت آن ۷۲ ساعت پس از تجویز به دست می‌آید. متوسط نیمه‌عمر سرمی آن ۴/۵ روز است. در یک مطالعه اخیر نشان داده شده است که اگر ۵۰mg از دارو که به صورت هفتگی تجویز شود موجب کاهش سرعت پیشرفت بیماری در تصاویر رادیوگرافی می‌شود.

۳) موارد مصرف: اتانرسپت جهت درمان آرتریت روماتوئید، آرتریت مزمن جوانی و آرتریت پسوریاتیک و اسپوندیلیت انکیلوزان تأیید شده است. از این دارو به عنوان درمان تک-دارویی می‌توان استفاده کرد، گرچه بیش از ۷۰٪ از بیمارانی که اتانرسپت مصرف می‌کنند از متوترکسات نیز استفاده می‌نمایند. اتانرسپت سرعت تشکیل اروزیون‌های جدید را بیش از متوترکسات تنها کاهش می‌دهد. در بسیاری از سندرم‌های روماتوئیدی از قبیل اسکلرودرما، گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (گرانولوماتوز وگنر)، آرتریت سلول غول‌آسا، بیماری بهجت، یووئیت و سارکوئیدوز نیز به کار می‌رود. با این وجود، یک مطالعه رقابتی که اوستکینوماب (مهارکننده IL_{12} و IL_{23}) و اتانرسپت را بررسی می‌کرد، ثابت کرد اوستکینوماب با دوز ۴۵ یا ۹۰ میلی‌گرم قوی‌تر از دوز بالای اتانوسپت (۵۰ میلی-گرم دو بار در هفته) در بیماران مبتلا به پسوریازیس در طول یک دوره ۱۲ هفته‌ای درمان، عمل می‌کند.

گولی‌موماب

۱) مکانیسم اثر: گولی‌موماب آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی است که تمایل زیادی به TNF-α متصل به غشا و محلول دارد. گولی‌موماب اثرات التهابی ایجاد شده توسط TNF-α که در بیماری‌هایی نظیر آرتریت روماتوئید دیده می‌شود، را خنثی می‌کند.

۲) فارماکوکینتیک: گولی‌موماب به شکل زیرجلدی تجویز شده و نیمه عمر ۱۴ روزه دارد. مصرف همزمان با متوتروکسات غلظت سرمی گولی‌موماب را افزایش داده و آنتی‌بادی ضدگولی‌موماب را کاهش می‌دهد. دوز توصیه شده برای درمان آرتریت روماتوئید، آرتریت پسوریازیس و اسپوندیلیت انکیلوزان ۵۰mg هر ۴ هفته است. برای درمان کولیت اولسراتیو دوز بالاتری از گولی‌موماب به شرح زیر استفاده می‌شود: شروع با ۲۰۰mg در هفته‌ی ۰، سپس ۱۰۰mg در هفته‌ی ۲ و در ادامه ۱۰۰mg هر ۴ هفته.

۳) موارد تجویز: گولی‌موماب همراه با متوتروکسات در درمان آرتریت روماتوئید فعال متوسط تا شدید در بالغین به کار می‌رود. این دارو جهت درمان آرتریت پسوریاتیک و اسپوندیلیت انکیلوزان و همچنین کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید به کار می‌رود.

اینفلیکسیماب

۱) مکانیسم عمل: اینفلیکسیماب (infliximab) (شکل ۴-۳۶) یک آنتی‌بادی IgG_1 تک‌دودمانی کایمریک (۲۵٪ از موش و ۷۵٪ از انسان) است که به طور اختصاصی و با تمایل بالا به TNF-α انسانی محلول و احتمالاً متصل به غشاء پیوند می‌شود. مکانیسم عمل آن احتمالاً مشابه آدالیموماب است.

۲) فارماکوکینتیک: اینفلیکسیماب به صورت انفوزیون وریدی در هفته‌های ۰، ۲ و ۶ و دوز نگهدارنده هر ۸ هفته یک بار داده می‌شود. دوز ۱۰mg/kg-۳ است اگرچه دوز معمول 5mg/kg-۳ هر ۸ هفته است. ارتباطی بین غلظت سرمی و تأثیر دارو وجود دارد. اگرچه کلیرانس در هر فرد ممکن است به طور قابل ملاحظه‌ای متفاوت باشد. نیمه عمر انتهایی دارو ۱۲-۹ روز است و به دنبال دوزهای مکرر در فواصل توصیه شده ۸ هفته‌ای تجمع دارو روی نمی‌دهد. پس از درمان متناوب، اینفلیکسیماب موجب بروز آنتی‌بادی‌های ضدکایمریک انسانی در ۶۲٪ بیماران می‌گردد. درمان همزمان با متوترکسات فراوانی آنتی‌بادی‌های ضدکایمریک انسانی را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد.

۳) موارد مصرف: اینفلیکسیماب برای استفاده در آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت انکیلوزان، آرتریت پسوریاتیک، کرون، کولیت اولسراتیو، IBD کودکان و پسوریازیس مؤثر است و در بیماری‌های دیگر شامل گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (گرانولوماتوز وگنر)، آرتریت سلول غول‌آسا، بیماری بهجت، یووئیت و سارکوئیدوز به صورت off-lable به کار می‌رود. در آرتریت روماتوئید، رژیمی از اینفلیکسیماب به علاوه متوترکسات، سرعت تشکیل اروزیون‌های جدید را کاهش می‌دهد. اگرچه توصیه شده که متوترکسات به همراه اینفلیکسیماب استفاده شود، اما تعدادی از DMARDهای غیربیولوژیک دیگر شامل داروهای ضدمالاریا، آزاتیوپرین، لفلونومید، و سیکلوسپورین می‌توانند به عنوان درمان زمینه‌ای

برای این دارو به کار روند. می‌توان آن را در درمان تک‌دارویی به کار برد.

عوارض جانبی داروهای بلوک کنندهٔ TNF-α

داروهای بلوک کننده TNF-α عوارض جانبی مشترک زیادی دارند. خطر عفونت‌های باکتریایی و عفونت‌های وابسته به ماکروفاژ (شامل سل، عفونت‌های قارچی، و دیگر عفونت‌های فرصت‌طلب) اندکی افزایش می‌یابد. فعال‌سازی سل پنهان در مورد اتانرسپت نسبت به دیگر داروهای بلوک‌کننده‌ی TNF-α خفیف‌تر است. به هرحال همه‌ی بیماران باید پیش از شروع مصرف این داروها از نظر سل پنهان بررسی شوند. استفاده از داروهای بلوک‌کننده‌ی TNF-α هم‌چنین خطر فعال‌سازی دوباره HBV را افزایش می‌دهد، لذا پیش از شروع مصرف، غربالگری از نظر HBV نیز اهمیت دارد.

داروهای بلوک‌کننده‌ی TNF-α خطر سرطان‌های پوست (از جمله ملانوم) را افزایش می‌دهند، از همین رو بررسی دوره‌ای پوست به ویژه در افراد پرخطر ضروری است. از طرف دیگر، هیچ نشانه‌ای دال بر افزایش بدخیمی‌های توپر یا لنفوم در پی استفاده از داروهای بلوک‌کننده‌ی TNF-α وجود ندارد؛ میزان بروز این بدخیمی‌ها ممکن است در مقایسه با دیگر DMARDها یا خود آرتریت روماتوئید فعال افزایشی نداشته باشد.

تشکیل آنتی‌بادی جدید بر علیه dsDNA و آنتی‌بادی‌های ضدهسته‌ای (ANA) نیز به میزان‌اندک گزارش شده‌اند؛ اما بروز لوپوس بسیار نادر بوده و وجود ANA و dsDNA به تنهایی مانع استفاده از داروهای بلوک‌کننده‌ی TNF-α نیست. در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مرزی تا آشکار، مصرف داروهای بلوک‌کننده‌ی TNF-α می‌تواند نارسایی قلبی را تشدید کند. این داروها در ۱۷ درصد از بیماران سبب تحریک سیستم ایمنی و تولید آنتی‌بادی‌های ضددارو می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها ممکن است با کارآییِ دارو تداخل کرده و مسئول واکنش‌های محل تزریق باشند. واکنش‌های محل تزریق در ۲۰-۴۰ درصد از بیماران بروز می‌کنند، اگرچه به ندرت سبب قطع درمان می‌شوند. مواردی از طاسی منطقه‌ای[1]، هیپرتریکوز، و لیکن پلان فرسایشی[2] نیز گزارش شده‌اند. لنفوم‌های کاذب پوستی به ندرت در پی مصرف داروهای بلوک‌کننده TNF-α به ویژه اینفلیکسیماب گزارش شده‌اند. این داروها ممکن است خطر زخم‌های گوارشی و سوراخ شدن روده‌ی بزرگ شامل سوراخ‌های دیورتیکولی و آپاندیسی را افزایش دهند.

پنومونی بینابینی غیراختصاصی، پسوریازیس، و سندرم‌های شبه سارکوئیدوز، از جمله موارد نادر ناشی از سمیت بلوک‌کننده‌های TNF-α است. موارد نادر لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، و پان‌سیتوپنی، نیز گزارش شده‌اند. در این موارد باید مصرف دارو قطع شود.

استکینوماب

۱) مکانیسم عمل: استکینوماب (ustekinumab) یک آنتاگونیست IL12 و IL23 است. این دارو یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی IgG کاملاً انسانی علیه زیرواحد پروتئین p40 است که بخشی از IL12 و IL23 است. این دو سایتوکاین نقش مهمی در التهاب مزمن در پلاک‌های پسوریازیس، آرتریت پسوریاتیک، و بیماری کرون دارد. استکینوماب مانع از اتصال زیرواحد p40 هر دو سایتوکاین IL12 و IL23 به زیرواحد b1 گیرنده IL12 می‌شود که این گیرنده بر سطح سلول‌های NK و سلول‌های CD4T یافت می‌شود. این ممانعت در مسیر پیام‌رسانی سایتوکاین‌های IL12 و IL23 تداخل ایجاد می‌کند و موجب سرکوب ایجاد سلول‌های پیش‌التهابی T_H1 و T_H17 می‌شود.

۲) فارماکوکینتیک: استکینوماب به شکل تزریق زیرجلدی در دوزهای ۴۵ و ۹۰ میلی‌گرمی برای آرتریت پسوریاتیک و پلاک‌های پسوریازیس در دسترس است. میزان فراهم‌زیستی آن به دنبال تزریق زیرجلدی ۵۷ درصد است و زمان لازم برای رسیدن به حداکثر غلظت آن در پلاسما ۱۳/۵-۷ روز است، نیمه عمر حذف این دارو ۱۲۶-۱۰ روز است. در بیماران بزرگسال مبتلا به آرتریت پسوریاتیک، دوز بارگیری در هفته‌های ۰ و ۴ با دوزهای نگهدارنده هر ۱۲ هفته یکبار ادامه داده می‌شود. انفوزیون وریدی با یک دوز ۳۰ میلی‌گرمی برای بیماری کرون در دسترس است.

۳) موارد مصرف: استکینوماب برای درمان بیماران بزرگسال مبتلا به آرتریت پسوریاتیک توصیه می‌شود. این دارو می‌تواند به شکل تک‌دارویی یا در ترکیب با متوتروکسات مصرف شود. سایر موارد مصرف آن شامل پلاک‌های پسوریازیسی و بیماری کرون است.

۴) عوارض جانبی: شایع‌ترین عارضه جانبی این دارو عفونت دستگاه تنفسی فوقانی است، اما موارد نادر عفونت شدید، بدخیمی، و سندرم لوکوانسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر گزارش شده است. استکینوماب باید حداقل ۱۵ هفته قبل از تزریق واکسن‌های زنده قطع شود و بعد از گذشت حداقل ۲ هفته از تزریق واکسن می‌توان دوباره دارو را شروع کرد.

1. Alopecia areata
2. Erosive lichen planus

سکوکینوماب

۱) مکانیسم عمل: سکوکینوماب (secukinuman) یک آنتی-بادی تک‌دودمانی IgG انسانی است که به طور انتخابی به سایتوکاین IL-17A متصل می‌شود و برهم کنش آن را با گیرنده IL-17A مهار می‌کند. این سایتوکاین در التهاب طبیعی یا پاسخ ایمنی دخیل است. افزایش غلظت IL-17A در پلاک‌های پسوریاتیک و آرتریت پسوریاتیک دیده می‌شود.

۲) فارماکوکنتیک: سکوکینوماب به شکل تزریق زیرجلدی یا پودر لیپوفیلیزه جهت تزریق موجود است. حداکثر غلظت پلاسمایی آن ۱۳/۷mcg/mL (دوز ۱۵۰ میلی‌گرمی) و ۲۷/۳mcg/mL (دوز ۳۰۰ میلی‌گرمی) است و نیمه عمر حذف آن ۳۱-۲۲ روز است.

۳) موارد مصرف و مقدار مصرف: سکوکینوماب برای موارد متوسط تا شدید پلاک‌های پسوزیاریس برای بیمارانی که کاندید درمان سیستمیک یا نوردرمانی هستند، توصیه می‌شود. دوز اولیه بارگیری ۳۰۰ میلی‌گرم زیرجلدی در هفته‌های ۰، ۱، ۲، ۳، و ۴ است که با دوز نگهدارنده ماهانه (۳۰۰ میلی‌گرم زیرجلدی یا ۱۵۰ میلی‌گرم زیرجلدی) دنبال می‌شود. در بیماران بزرگسال با آرتریت پسوریاتیکی فعال و پسوریازیس پلاکی متوسط تا شدید، دوز مشابه تجویز می‌شود. برای بیماران با آرتریت پسوریازیسی و نیز اسپوندیلیت انکیلوزان، همراه یا بدون دوز بارگیری تزریق زیرجلدی، ۱۵۰ میلی‌گرم زیر جلدی هر ۴ هفته همراه یا بدون متوتروکسات توصیه می‌شود.

۴) عوارض جانبی: مشابه دیگر داروهای بیولوژیکی، عفونت یک عارضه جانبی شایع است (۲۸/۷٪). نازوفارنژیت در ۱۲٪ موارد اتفاق می‌افتد. وضعیت ابتلا به سل باید قبل از شروع درمان ارزیابی شود. سکوکینوماب ممکن است موجب تشدید بیماری کرون شود.

توفاسیتینیب

۱) مکانیسم عمل: توفاسیتینیب یک مولکول کوچک صناعی (tsDMARD) است که به طور اختصاصی و با درجات مختلف تمامی اعضای خانواده JAK [1] را مهار می‌کند (فصل ۲). توفاسیتینیب در دوزهای درمانی تأثیر خود را عمدتاً از طریق مهار JAK3 و به میزان کمتر JAK1 و در نتیجه اختلال در مسیر پیام‌رسانی JAK-STAT اعمال می‌کند. این مسیر نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های خودایمن از جمله آرتریت روماتوئید ایفا می‌کند. مجموعه‌ی JAK3/JAK1 مسئول انتقال پیام از IL-2RG (که یک زنجیره‌ی گامای مشترک در IL2، IL4، IL7، IL9، IL15 و IL21 است) می‌باشد. این کمپلکس متعاقباً بر روی رونویسی چندین ژن که برای تمایز، تکثیر و فعالیت سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (NK) و لنفوسیت‌های B و T ضروری هستند، تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، JAK1 (همراه با دیگر JAKها) انتقال پیام از IL6 و گیرنده‌های اینترفرون را کنترل می‌کند. در مبتلایان به آرتریت روماتوئید، پس از دریافت توفاسیتینیب، سطح CRP به سرعت کاهش می‌یابد.

۲) فارماکوکینتیک: دوز توصیه شده‌ای برای درمان آرتریت روماتوئید، 5mg به صورت دوبار در روز است. اگر این دوز دو برابر شود، پاسخ به دارو (و سمیت آن) به وضوح افزایش می‌یابد. در سال ۲۰۱۶، سازمان غذا و دارو قرص‌های آهسته‌رهش (XR) ۱۱ میلی‌گرمی سیترات توفاسیتینیب را برای مصرف یک بار در روز تأیید کرد. فراهم‌زیستی مطلق توفاسیتینیب در مصرف خوراکی ۷۴٪ است؛ غذاهای چرب بر روی AUC تأثیر نمی‌گذارند و نیمه عمر دارو در حدود ۳ ساعت است. متابولیسم دارو (۷۰٪) در کبد و عمدتاً توسط CYP3A4 و به مقدار کمتر توسط CYP2C19 انجام می‌شود. ۳۰٪ باقیمانده بدون تغییر توسط کلیه‌ها دفع می‌شوند. در بیمارانی که مهارکننده‌های آنزیم CYP مصرف می‌کنند یا به اختلال متوسط در کارکرد کلیه یا کبد مبتلا هستند، باید دوز دارو را به 5mg روزانه کاهش داد. تجویز این دارو برای مبتلایان به بیماری‌های شدید کبدی ممنوع است.

۳) موارد مصرف: توفاسیتینیب در ابتدا به منظور پیشگیری از رد پیوند در اعضای توپر تهیه شده بود. این دارو برای درمان IBD، اسپوندیلوآرتریت‌ها، پسوریازیس، و خشکی چشم نیز مورد آزمایش قرار گرفته است. توفاسیتینیب تاکنون در ایالات متحده برای درمان بزرگسالان مبتلا به اشکال متوسط تا شدید آرتریت روماتوئید فعال که به متوتروکسات پاسخ نداده‌اند یا بیمار نسبت به آن تحمل نداشته است مورد تأیید قرار گرفته است. این دارو در اروپا برای این بیماری تأیید نشده است. از این دارو می‌توان به صورت تک دارویی یا به همراه دیگر DMARDهای غیربیولوژیک از جمله متوتروکسات استفاده کرد. در حال حاضر مطالعاتی جهت ارزیابی تأثیر این دارو در سایر بیماری‌های روماتیسمی نظیر آرتریت پسوریاتیک، پسوریازیس، و آرتریت ایدیوپاتیک جوانان در جریان هستند.

۴) عوارض جانبی: توفاسیتینیب خطر عفونت رااندکی افزایش می‌دهد؛ لذا نباید این دارو را همراه با داروهای قوی سرکوبگر ایمنی (مانند آزاتیوپرین، سیکلوسپورین) یا DMARDهای بیولوژیک استفاده کرد، زیرا باعث افزایش تأثیرات ضدایمنی

1. Janus kinase

می‌شوند، اگرچه هنوز به صورت ترکیب با سایر داروها مورد استفاده قرار نگرفته است. عفونت‌های دستگاه تنفس فوقانی و عفونت مجاری ادراری شایع‌ترین عفونت‌ها هستند. عفونت‌های جدی‌تری نظیر پنومونی، سلولیت، کاندیدیاز مروری و سایر عفونت‌های فرصت‌طلب نیز گزارش شده‌اند. همهٔ بیماران پیش از شروع درمان باید از نظر سل پنهان و آشکار بررسی شوند. علی‌رغم این که در بعضی مطالعات امکان استفاده از مهارکننده‌های JAK برای درمان برخی از انواع لنفوم، مورد بحث قرار گرفته است، لنفوم و دیگر بدخیمی‌ها مانند سرطان ریه و پستان نیز در مصرف‌کنندگان توفاسیتینیب گزارش شده است، اگرچه برخی مطالعات به بحث درباره کارایی مهارکننده‌های JAK در درمان لنفوم‌ها پرداخته‌اند. افزایش وابسته به دوز در سطوح HDL، LDL و کلسترول تام نیز گزارش شده‌اند؛ تغییرات کلسترول معمولاً ۶ هفته پس از شروع درمان بروزی می‌کنند؛ از همین رو سطح لیپید نیز باید کنترل شود. گرچه توفاسیتینیب موجب افزایش وابسته به دوز در تعداد سلول‌های B CD19 و T CD4 و کاهش سلول‌های CD16/CD56 می‌شود، اما اهمیت بالینی این تغییرات مشخص نیست. در صورت بروز نوتروپنی و آنمی ناشی از دارو، باید مصرف دارو قطع شود. دیگر عوارضی که برای توفاسیتینیب گزارش شده است. عبارتند از: سردرد، اسهال، افزایش آنزیم‌های کبدی، و سوراخ شدن دستگاه گوارش.

مهارکننده‌های اینترلوکین ۱

IL-1α در بروز چندین بیماری خودایمنی و التهابی از جمله آرتریت روماتوئید، نقش مهمی دارد. IL-1β و IL-1RA [1] دیگر اعضای خانوادهٔ IL-1 هستند. هر ۳ عضو به شیوه‌ی یکسانی به گیرنده‌های IL-1 متصل می‌شوند. با این حال IL-1RA مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی را آغاز نمی‌کند، و بنابراین برای IL-1α و IL-1β که نقش التهابی دارند، مهارکننده‌های رقابتی محسوب می‌شود.

آناکینرا

۱. مکانیسم عمل: آناکینرا قدیمی‌ترین عضو این خانواده‌ی دارویی است، اما امروزه به ندرت از آن برای درمان آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود.

۲. فارماکوکینتیک: آناکینرا به صورت زیرجلدی تجویز شده و طی ۷-۳ ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی می‌رسد. فراهم زیستی مطلق آناکینرا ۹۵٪ بوده و نیمه عمر آن ۶-۴ ساعت است. دوز توصیه شده برای درمان آرتریت روماتوئید ۱۰۰mg روزانه است. دوز آناکینرا برای درمان CAPS [2] به وزن بیمار بستگی دارد و به صورت روزانه ۱-۲mg/kg تا حداکثر روزانه ۸mg/kg تجویز می‌شود. توصیه می‌شود در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، آناکینرا به صورت یک روز در میان تجویز شود.

۳. موارد منع مصرف: آناکینرا برای درمان موارد متوسط تا شدید آرتریت روماتوئید فعال در بزرگسالان مورد تأیید قرار گرفته است؛ اما از آنجا که تأثیر زیادی ندارد امروزه به ندرت از این دارو برای درمان آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود. با این حال آناکینرا داروی انتخابی برای درمان CAPS به ویژه نوع NOMID [3] آن است. آناکینرا در درمان نقرس مؤثر است (ادامه مطلب) و برای دیگر بیماری‌ها نظیر بیماری بهجت و مواردی از JIA که در بزرگسالی بروز می‌کند، نیز استفاده می‌شود. استفاده از این دارو در آرتریت سلول غول‌آسا مورد بحث است.

کاناکینوماب

۱. مکانیسم عمل: کاناکینوماب یک آنتی‌بادی IgG_1/κ تک‌دودمانی انسانی برعلیه IL-1β است. این دارو به IL-1β متصل شده و از اتصال آن به گیرنده‌ی IL-1 جلوگیری می‌کند.

۲. فارماکوکینتیک: کاناکینوماب به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود؛ و پس از یک بار تزریق زیرجلدی، ۷ روز طول می‌کشد تا به حداکثر غلظت سرمی برسد. فراهم‌زیستی مطلق آن ۶۶٪ بوده و نیمه عمر آن ۲۶ روز است. دوز توصیه شده برای درمان SJIA در بیمارانی که وزنی بیش از ۷/۵kg دارند، ۴mg/kg هر ۴ هفته یک بار است. برای درمان CAPS نیز یک الگوریتم وابسته به وزن وجود دارد.

۳. موارد منع مصرف: کاناکینوماب در درمان SJIA فعال در کودکان بالای ۲ سال کاربرد دارد. از این دارو برای درمان بزرگسالان و کودکان بالای ۴ سال مبتلا به سندرم خانوادگی خودالتهابی ناشی از سرما [4] و سندرم ماکل ولز [5] که انواعی از CAPS هستند، استفاده می‌شود. کاناکینوماب نیز در درمان نقرس کاربرد دارد (ادامه مطلب).

1. IL-1 receptor antagonist
2. Cryopyrin-associated periodic syndrome
3. Neonatal-Onset Multisystem Inflamatory Disease
4. Familal cold autoinflamatory syndrome
5. Muckle-wells

ریلوناسپت

۱. مکانیسم عمل: ریلوناسپت محل اتصال لیگاند در گیرنده‌ی IL-1 است. این دارو عمدتاً I-1β و به میزان کمتر به IL-1α و IL-IRA متصل می‌شود. ریلوناسپت IL-1β را خنثی کرده و از اتصال آن به گیرنده‌ی IL-1 ممانعت می‌کند.

۲. فارماکوکینتیک: دوز زیرجلدی ریلوناسپت برای درمان CAPS وابسته به سن بیمار است. در بیماران ۱۷-۱۲ ساله، دوز بارگیری ۴/۴mg/kg (حداکثر ۳۲۰mg) و دوز نگهدارنده، ۲/۲mg/kg (حداکثر ۱۶۰mg) در هفته خواهد بود. در بیماران ۱۸ ساله و مسن‌تر، دوز بارگیری ۳۲۰mg است و پس از آن هر هفته ۱۶۰mg تجویز می‌شود. پس از ۶ هفته غلظت دارو در پلاسما به یک سطح ثابت می‌رسد.

۳. موارد مصرف: ریلوناسپت برای درمان انواعی از CAPS به شرح زیر مورد تأیید قرار گرفته است: سندرم خانوادگی خودالتهابی ناشی از سرما و سندرم ماکل ولز در بیماران ۱۲ ساله و مسن‌تر. از ریلوناسپت برای درمان نقرس نیز استفاده می‌شود (ادامه مطلب را ببینید).

عوارض جانبی داروهای مهارکنندهٔ اینترلوکین - ۱

شایع‌ترین عوارض جانبی این داروها، واکنش‌های محل تزریق (تا ۴۰٪ از موارد) و عفونت دستگاه تنفس فوقانی هستند. به ندرت عفونت‌های خطرناک نیز ممکن است دیده شود. سردرد، درد شکمی، تهوع، اسهال، درد مفاصل، و بیماری شبه سرماخوردگی و همچنین واکنش‌های افزایش حساسیت همگی گزارش شده‌اند. مصرف مهارکننده‌های IL-1 ممکن است موجب نوتروپی گذرا شود، که مستلزم پایش منظم تعداد نوتروفیل‌ها است.

بلیموماب

بلیموماب یک آنتی‌بادی است که به طور اختصاصی تحریک‌کننده‌ی لنفوسیت B(BLyS) را مهار می‌کند. این دارو به صورت وریدی تجویز می‌شود. دوز توصیه شده ۱۰mg/kg در هفته‌های صفر، ۲، ۴ و بعد از آن هر ۴ هفته یک بار است. نیمه عمر توزیع بلیموماب[1] ۱/۷۵ روز و نیمه عمر حذف[2] آن ۱۹/۴ روز است.

بلیموماب تنها برای درمان بزرگسالان مبتلا به SLE فعال سروپازتیو، که در حال دریافت درمان استاندارد هستند، مورد تأیید قرار گرفته است. استفاده از این دارو پس از تعداد کارآزمایی بالینی دنباله‌دار مورد تأیید قرار گرفت، هرچند جایگاه آن در میان داروهای ضدلوپوس چندان مشخص نیست. بلیموماب را نباید در بیمارانی که تظاهرات کلیوی یا عصبی SLE در آنها فعال است است، استفاده کرد؛ زیرا در خصوص شرایط ذکرشده، اطلاعاتی در دست نیست. علاوه بر این، میزان تأثیر بلیموماب هنگامی که همراه با دیگر داروهای DMARD بیولوژیک یا سیکلوفسفامید تجویز شود، مشخص نیست.

شایع‌ترین عوارض بلیموماب، تهوع، اسهال، و عفونت دستگاه تنفسی است. همانند دیگر DMARDهای بیولوژیک، این دارو نیز باعث‌اندکی افزایش در احتمال بروز عفونت (از جمله عفونت‌های خطرناک) می‌شود. مواردی از افسردگی و خودکشی نیز در مصرف‌کنندگان این دارو گزارش شده است؛ گرچه ممکن است این عوارض ناشی از تظاهرات عصبی SLE بوده و در نتیجه رابطه‌ی علت و معلولی بین دارو و این عوارض وجود نداشته باشد. درصد بسیار کمی از بیماران برعلیه بلیموماب، آنتی‌بادی می‌سازند؛ البته اهمیت بالینی این موضوع مشخص نیست.

درمان ترکیبی با DMARDها

در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۸، تقریباً نیمی از روماتولوژیست‌های آمریکای شمالی آرتریت روماتوئید با شدت متوسط را با درمان ترکیبی درمان نمودند. احتمالاً این میزان اکنون افزایش یافته است. ترکیبات DMARDها را می‌توان به طور سنتی براساس مکانیسم‌های تکمیلی اثر، فارماکوکینتیک بدون همپوشانی و سمیت بدون همپوشانی طراحی نمود.

هنگامی که سیکلوسپورین، کلروکین، هیدروکسی کلروکین، لفلونومید، اینفلیکسیماب، آدالیموماب، ریتوکسیماب و اتانرسپت به درمان زمینه‌ای متوترکسات افزوده شوند، همگی تأثیرگذاری بهتری را نشان می‌دهند. تأثیر درمان ۳ دارویی با متوتروکسات، سولفاسالازین و هیندروکسی کلروکین، به‌اندازه‌ی درمان با اتانرسپت و متوتروکسات است. در مقابل، آزاتیوپرین، سولفاسالازین به علاوه متوترکسات، هیچ فواید اضافی درمانی را ایجاد نمی‌نمایند. ترکیبات دیگر نیز گاهی به کار رفته‌اند.

با این که ممکن است انتظار برود درمان ترکیبی موجب سمیت بیشتری گردد، اما این مسأله اغلب رخ نمی‌دهد. درمان ترکیبی برای بیمارانی که به درمان تک‌دارویی پاسخ مناسبی نمی‌دهند در حال تبدیل شدن به یک قانون در درمان آرتریت روماتوئید است.

داروهای گلوکوکورتیکوئیدی

فارماکولوژی عمومی گلوکوکورتیکوئیدها شامل نحوه‌ی تأثیر، فارماکوکینتیک و دیگر کاربردهای آنها در فصل ۳۹ مورد بحث قرار می‌گیرد.

1. distribution half life
2. terminal half life

موارد مصرف

کورتیکواستروئیدها در ۷۰–۶۰٪ از بیماران آرتریت روماتوئید به کار رفته‌اند. این اثرات فوری و چشمگیر هستند و این داروها قادرند ظهور اروزیون‌های جدید استخوانی را به تأخیراندازند. کورتیکواستروئیدها ممکن است جهت تظاهرات جدی خارج مفصلی آرتریت روماتوئید از قبیل پریکاردیت یا درگیری چشمی یا در طی دوره‌های تشدید بیماری تجویز شوند. هنگامی که پردنیزون جهت درمان درازمدت لازم باشد، دوز آن نباید از ۷/۵ mg در روز تجاوز نماید و کاهش تدریجی دوز باید صورت گیرد. درمان کورتیکواستروئیدی به صورت یک روز در میان معمولاً در آرتریت روماتوئید ناموفق می‌باشد.

بیماری‌های روماتیسمی دیگری که کورتیکواستروئیدها در آن دارای آثار ضدالتهاب قوی هستند ممکن است شامل واسکولیت‌ها، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، گرانولوماتوز وگنر، آرتریت پسوریاتیک، آرتریت سلول غول‌آسا، سارکوئیدوز و حتی نقرس باشند. کورتیکواستروئیدهای داخل مفصلی اغلب در تسکین علایم دردناک مؤثرند و چنان که این عمل با موفقیت همراه باشد، بر افزایش دوز داروی سیستمیک ارجحیت دارد.

برخی از علایم آرتریت روماتوئید به ویژه سفتی صبحگاهی، و درد مفصل دارای یک ریتم شبانه‌روزی هستند؛ دلیل این امر احتمالاً افزایش سیتوکین‌های التهابی در ابتدای صبح است. در یک رویکرد جدید، در آرتریت روماتوئید برای درمان خشکی صبحگاهی و درد از **پردنیزون آهسته‌رهش** استفاده می‌شود. دارو دارای یک لایه خارجی غیرفعال و یک هستهٔ فعال است. لایهٔ خارجی طی ۶–۴ ساعت، حل شده و پردنیزون را آزاد می‌کند. مصرف دارو در ساعت ۱۰–۹ شب باعث رهاشدن مقدار کمی پردنیزون در ساعت ۴–۲ صبح شده و سیتوکین‌های التهابی را کاهش می‌دهد. به نظر نمی‌رسد که دوزهای پایین پردنیزون (۳–۵mg) تأثیری بر محور هیپوفیزی – فوق کلیوی داشته باشند.

عوارض جانبی

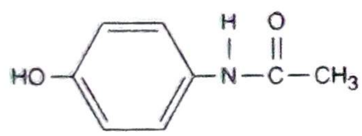
استفاده درازمدت این داروها موجب آثار سمی جدی و ناتوان کننده‌ای می‌شود که در فصل ۳۹ شرح داده شده‌اند. بسیاری از این عوارض جانبی، در دوز کمتر از ۷/۵mg پردنیزون در روز ایجاد می‌شوند؛ اگرچه بسیاری از صاحب‌نظران عقیده دارند که حتی ۳–۵mg/d نیز در افراد مستعد می‌تواند موجب این آثار گردد، به شرطی که برای مدت طولانی تجویز شود.

■ سایر مُسکن‌ها

هنگامی که نیازی به اثر ضدالتهابی نیست، استامینوفن یکی از مهم‌ترین داروهای مصرفی جهت درمان دردهای خفیف تا متوسط می‌باشد. فناستین که یک پیش‌دارو بوده و به استامینوفن متابولیزه می‌شود، سمی‌تر از استامینوفن بوده و نباید استفاده شود.

استامینوفن

استامینوفن متابولیت فعال فناستین و مسئول اثر ضددرد آن می‌باشد. این دارو در بافت‌های محیطی مهارکننده ضعیف COX-1 و COX-2 بوده و اثرات ضدالتهابی قابل توجهی از خود نشان نمی‌دهد.



۱. فارماکوکینتیک: استامینوفن به صورت خوراکی تجویز می‌شود. معمولاً در عرض ۳۰ تا ۶۰ دقیقه به حداکثر غلظت خونی می‌رسد. مقدار کمی از استامینوفن به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. بخشی از آن توسط آنزیم‌های میکروزومی کبد به سولفات و گلوکورونید متابولیزه شده که از نظر فارماکولوژیک غیرفعالند (شکل ۵–۴). کمتر از ۵٪ آن به صورت تغییرنیافته دفع می‌شود. یکی از متابولیت‌های استامینوفن، N- استیل – پارا – بنزوکینون می‌باشد که از لحاظ مقداراندک بوده ولی بسیار فعال است. این متابولیت در دوزهای بالا اهمیت پیدا می‌کند، زیرا اثرات سمی روی کبد و کلیه دارد (به فصل ۴ مراجعه کنید). نیمه عمر استامینوفن ۲ تا ۳ ساعت بوده و عملکرد کلیوی بر روی آن تقریباً بی‌تأثیر است. در مقادیر سمی یا در صورت وجود بیماری کبدی ممکن است نیمه عمر دارو افزایش یافته و به دو برابر یا بیشتر برسد.

۲. موارد مصرف: اثرات ضددرد و ضدتب استامینوفن معادل آسپیرین است ولی اثرات ضدالتهابی ندارد. استامینوفن بر روی سطح سرمی اسید اوریک اثری نمی‌گذارد و اثرات مهارکنندگی بر روی پلاکت ندارد. این دارو در دردهای خفیف تا متوسط نظیر سردرد، دردعضلانی، درد پس از زایمان و در سایر مواردی که آسپیرین به عنوان ضددرد به کار می‌رود، مفید می‌باشد. استامینوفن به تنهایی در درمان بیماری‌های التهابی نظیر آرتریت روماتوئید کافی نمی‌باشد. در موارد دردهای خفیفی که حساسیت به آسپیرین وجود دارد و یا عدم تحمل نسبت به آن مشاهده می‌شود، می‌توان از استامینوفن استفاده نمود. در بیماران هموفیلی و یا بیمارانی که سابقه زخم پپتیک دارند و در مبتلایان به برونکواسپاسم که با مصرف آسپیرین تشدید می‌گردد، مصرف استامینوفن ترجیح داده می‌شود. استامینوفن برخلاف آسپیرین آنتاگونیست ترکیبات اوریکوزوریک نیست.

۳. عوارض جانبی: در مقادیر درمانی، افزایش خفیف و قابل برگشتی در آنزیم‌های کبدی رخ می‌دهد. در مصرف استامینوفن با مقادیر زیاد، گیجی، حالت تحریک و عدم آگاهی از زمان و مکان مشاهده می‌شود. مصرف ۱۵g استامینوفن ممکن است کشنده باشد. علت مرگ، سمیت شدید کبدی و نکروز مرکز لبولی است که گاه همراه با نکروز توبولی حاد کلیه می‌باشد (فصل‌های ۴ و ۵۸).

۴. براساس داده‌های فعلی مصرف ۴g استامینوفن با افزایش اختلال در تست‌های کبدی همراه است. دوز بیش از ۴g در روز توصیه نشده و اگر سابقه اعتیاد به الکل وجود دارد، همین مقدار هم نباید مصرف شود. علایم زودرس آسیب کبدی شامل تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکم می‌باشد. بروز آسیب کلیوی بدون به وجودآمدن آسیب کبدی نیز دیده شده است؛ چنین آسیبی حتی به دنبال مصرف دوزهای معمول استامینوفن روی داده‌اند. درمان مسمومیت با استامینوفن بسیار دشوارتر از مسمومیت با آسپیرین می‌باشد. علاوه بر درمان‌های حمایتی، استفاده از گروه‌های سولفیدریل در قالب استیل سیستئین جهت خنثی نمودن متابولیت‌های سمی مفید می‌باشد (فصل ۵۸ را ببینید).

۵. بروز کم‌خونی همولیتیک و مت‌هموگلوبینمی با مصرف استامینوفن به ندرت مشاهده می‌شوند. نفریت بینابینی و نکروز پاپیلری کلیه از عوارض وخیم فناستین هستند. با این حال، با وجود استفاده گسترده در مصرف استامینوفن این عارضه دیده نشده است. خونریزی‌های گوارشی در مصرف استامینوفن مشاهده نشده است. در بیماران مبتلا به ناراحتی کبدی، مصرف استامینوفن باید با احتیاط صورت بگیرد.

۶. مقدار مصرف: با تجویز ۵۰۰mg–۳۲۵ چهار بار در روز می‌توان درد حاد و تب را درمان نمود. در کودکان مقادیر کمتری مورد نیاز است. دوز توصیه شده در بزرگسالان در اکثر موارد نباید بیشتر از ۴g در روز باشد.

کتورولاک

کتورولاک، نوعی NSAID است که برای استفاده سیستمیک و عمدتاً به عنوان مسکن کوتاه‌اثر، (حداکثر ۱ هفته)، و نه به عنوان یک داروی ضدالتهابی، تهیه شده است، (اگرچه ویژگی‌های معمول NSAIDها را دارد). فارماکوکینتیک این دار در جدول ۱-۳۶ آورده شده است. کتورولاک یک مسکن مؤثر است و در برخی موارد از جمله دردهای خفیف تا متوسط پس از عمل، با موفقیت به جای مورفین استفاده شده است. این دارو عمدتاً به صورت IM یا IV استفاده می‌شود، اما فرآورده‌ی خوراکی آن نیز موجود است. مصرف هم‌زمان کتورولاک با مخدرها، ممکن است نیاز به مخدر را ۵۰–۲۵٪ کاهش دهد. سمیت آن مشابه دیگر NSAIDها است (مباحث قبلی). در پی استفاده‌ی مزمن از آن، مسمومیت کلیوی شایع‌تر است.

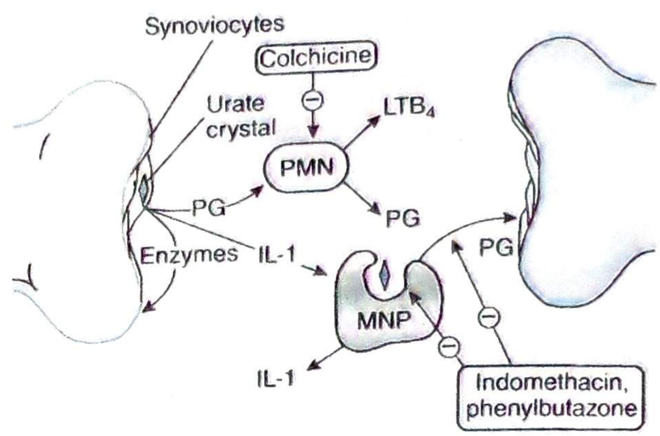
ترامادول

ترامادول یک مسکن صناعی است که از طریق تأثیر بر CNS عمل می‌کند. ساختار ترامادول مشابه مخدرها است. از آنجا که نالوکسان (مهارکننده‌ی گیرنده‌ی مخدرها) تنها ۳۰٪ از تأثیرات تسکینی ترامادول را مهار می‌کند، این دارو باید هم بر گیرنده‌های اپیوئیدی و هم بر گیرنده‌های غیراپیوئیدی مؤثر باشد. ترامادول تأثیرات ضدالتهابی چندانی ندارد. این دارو احتمالاً بخشی از اثرات تسکینی خود را از طریق افزایش آزادسازی سروتونین (5-HT) و مهار بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین اعمال می‌کند (فصل ۳۱).

داروهای مصرفی در نقرس

نقرس یک بیماری متابولیک است که با حملات عودکننده آرتریت حاد ناشی از رسوب مونوسدیم اورات در مفاصل و غضروف‌ها مشخص می‌شود. ممکن است سنگ‌های اسیداوریکی در کلیه‌ها ایجاد شده، توفوس و نفریت بینابینی نیز رخ دهد. نتایج نامطلوب قلبی عروقی نقرس نیز در حال روشن شدن است. نقرس با غلظت سرمی بالای اسید اوریک همراه است. اسیداوریک متابولیک عمدهٔ پورین بوده و به سختی حل می‌شود. در اغلب پستانداران، اوریکاز اسید اوریک را به آلانتوئین که حلالیت زیادتری دارد تبدیل می‌کند ولی انسان فاقد این آنزیم است. در حالی که دوره‌های بالینی نقرس با هیپراوریسمی همراه هستند، اکثر افراد مبتلا به هیپراوریسمی، هرگز یک حادثهٔ بالینی ناشی از رسوب بلور اورات دچار نمی‌شوند.

هدف از درمان نقرس، برطرف نمودن حملات حاد نقرسی، پیشگیری از حملات عودکننده آن و سنگ‌های اوراتی است. درمان آرتریت حاد نقرسی براساس دانسته‌های ما از فیزیوپاتولوژی این بیمار صورت می‌گیرد (شکل ۵-۳۶). نقرس بالینی به مجموعه‌ای از درشت ملکول‌های پروتئینی که NLRP3 نامیده می‌شوند وابسته است؛ این مجموعه فعال‌سازی IL-1 را تنظیم می‌کنند. کریستال‌های اوره با فعال کردن NLRP3، موجب آزادشدن پروستاگلاندین‌ها و آنزیم‌های لیزوزومی از سینوویوسیت‌ها می‌شوند. گلبول‌های سفید پلی‌مورفونوکلئر به وسیله عمل این مواد واسطه‌ای کموتاکتیک جلب شده، وارد فضای مفصلی می‌شوند و فرایند التهابی موجود را تشدید می‌کنند. در مراحل بعدی حمله، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای (ماکروفاژها) افزایش می‌یابند، بلورهای اورات را بلعیده و مواد واسطه‌ای بیشتری آزاد می‌کنند.



شکل ۵-۳۶. حوادث پاتوفیزیولوژیک در مفصل نقرسی. سینوویوسیت‌ها بلورهای اورات را فاگوسیته نموده و سپس واسطه‌های التهابی را ترشح می‌نمایند که این واسطه‌ها موجب جلب و فعال‌سازی لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر و فاگوسیت‌های مونونوکلئر فعال می‌شوند. داروهای مؤثر در نقرس، فاگوسیتوز بلورها و همچنین رهاشدن واسطه‌های التهابی را از لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر (PMN) و ماکروفاژها (MNP) مهار می‌کنند (PG: پروستاگلاندین، IL-1: اینترلوکین - ۱، LTB4: لکوترین B4).

قبل از شروع درمان طولانی مدت نقرس می‌بایست بیمارانی که فقط هیپراوریسمی دارند، از کسانی که در آنها هیپراوریسمی با نقرس و سنگ‌های کلیوی اوراتی همراه است، جدا شوند. تأثیر درمان دارویی طولانی مدت در افراد بدون علامتی که تنها هیپراوریسمی دارند ثابت نشده است. اگرچه داده‌های مبنی بر وجود ارتباط واضح بین سطح اوریک‌اسید و افزایش احتمال بروز نقرس وجود دارد، اما در بعضی افراد، ممکن است سطح اوریک‌اسید در تمام طول عمر تا دو انحراف معیار از مقدار پایه بیشتر باشد ولی هیچ‌گونه عارضه نامطلوبی مشاهده نشود. داروهای مختلفی جهت درمان نقرس حاد و مزمن به کار می‌روند. با این وجود، عدم ادامه درمان با این داروها شایع است. ادامه مصرف داروها تنها در ۲۶-۱۸٪ بیماران دیده می‌شود (به ویژه در بیماران جوان‌تر) بیماران باید در مورد اهمیت ادامه درمان اطلاع داشته باشند.

کلشی‌سین

گرچه NSAIDها، کورتیکواستروئیدها یا کلشی‌سین خط اول درمان نقرس هستند، برای سال‌ها کلشی‌سین درمان اصلی نقرس محسوب می‌شد. کلشی‌سین (colchicines) آلکالوئیدی است که از نوعی زعفران پاییزه با نام (*Colchicum autummale*) گرفته شده است. ساختمان آن در شکل ۶-۳۶ نشان داده شده است.

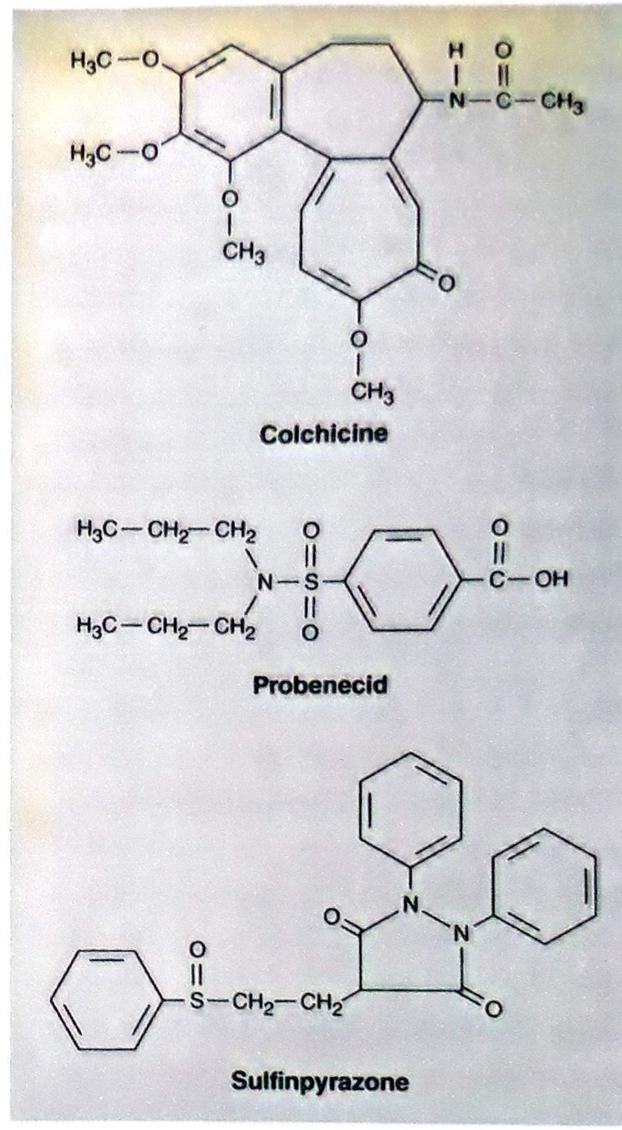
۱. فارماکوکینتیک: کلشی‌سین پس از مصرف خوراکی به راحتی جذب شده و در عرض ۲ ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی می‌رسد و نیمه‌ی عمر آن در سرم ۹ ساعت است. متابولیت‌های دارو از طریق روده و ادرار دفع می‌شوند.

۲. فارماکودینامیک: کلشی‌سین بدون این که متابولیسم یا دفع اورات‌ها را تغییر دهد و بدون این که اثرات ضددرد دیگری داشته باشد، در عرض ۱۲ تا ۲۴ ساعت درد و التهاب آرتریت نقرسی را به طور بارزی بهبود می‌بخشد. کلشی‌سین با اتصال به توبولین که نوعی پروتئین داخل سلولی است، باعث مهار پلیمریزاسیون و تبدیل آن به میکروتوبول‌ها شده و بدین وسیله مهاجرت گویچه‌های سفید و ماکروفاژها را مهار کرده و اثر ضدالتهابی خود را از این طریق اعمال می‌کند؛ همچنین تشکیل لکوترین B_4 و IL-1β را مهار می‌کند. برخی از عوارض کلشی‌سین ناشی از مهار پلیمریزاسیون توبولین و میتوز سلولی است.

۳. موارد مصرف: کلشی‌سین برای درمان نقرس به کار می‌رود؛ همچنین در بین حمله‌های نقرس (با دوز کم) برای پیشگیری طولانی‌مدت استفاده می‌شود. این دارو در پیشگیری از حملات تب مدیترانه‌ای حاد مؤثر بوده، و ممکن است اثرات مفیداندکی در آرتریت سارکوئیدی و سیروز کبدی داشته باشد. از کلشی‌سین برای درمان و پیشگیری از پری‌کاردیت، پلورزی و بیماری شریان کرونری استفاده می‌شود؛ استفاده در این موارد احتمالاً به دلیل تأثیرات ضدالتهابی این دارو است. *اگرچه این دارو در گذشته به صورت وریدی نیز تجویز می‌شد، این شیوه دیگر مورد تأیید FDA نیست (۲۰۰۹).*

۴. عوارض جانبی: کلشی‌سین اغلب باعث اسهال می‌شود و ممکن است گهگاه باعث تهوع، استفراغ و درد شکم شود. همچنین نکروز کبدی، نارسایی حاد کلیوی، انعقاد داخل عروقی منتشر، و تشنج مشاهده شده‌اند. کلشی‌سین به ندرت موجب ریزش مو، سرکوب مغز استخوان، نوریت محیطی، میوپاتی و گاه مرگ می‌شود. عوارض جانبی شدیدتر در پی تجویز داخل وریدی کلشی‌سین گزارش شده‌اند.

۵. مقدار مصرف: دوز پیشگیرانه کلشی‌سین (شایع‌ترین استفاده از این دارو)، ۰/۶mg یک تا سه بار در روز می‌باشد. جهت ختم حمله نقرس، رژیم ۱/۲mg و سپس دوز ۰/۶mg خوراکی به‌اندازه دوزهای درمانی بیشتر مفید است. در این رژیم به دلیل استفاده از دوز کمتر، عوارض جانبی نیز کمتر است. در سال ۲۰۰۸، FDA درخواست کرد که به دلیل عوارض جانبی بالقوه مرگبار، فرآورده‌های داخل وریدی حاوی کلشی‌سین در ایالات متحده توزیع نشوند. لذا فرآورده‌های داخل وریدی کلشی‌سین دیگر در دسترس نیستند.



شکل ۶-۳۶. کلشی‌سین و داروهای اوریکوزوریک.

در سال ۲۰۰۹، FDA استفاده از نوعی کلشی‌سین خوراکی جدید را در درمان نقرس حاد تأیید کرد و اجازه استفاده از کل کریس[1] (نوع تجاری کلشی‌سین) را انحصاراً در بازار آمریکا داد. کلشی‌سین به جای کل‌کریس در سراسر جهان به شکل ژنریک در دسترس است.

کاربرد NSAIDs در نقرس

NSAIDها علاوه بر مهار ساخت پروستاگلاندین، فاگوسیتوز بلور اورات را نیز مهار می‌کنند. آسپیرین به کار نمی‌رود، زیرا دوز کم آن (≥۲/۶ گرم در روز) باعث احتباس کلیوی اسیداوریک می‌شود. آسپیرین در دوزهای بیش از ۳/۶ گرم در روز اوریکوزوریک است. از ایندومتاسین می‌توان به عنوان درمان ابتدایی در نقرس یا به عنوان جانشین کلشی‌سین، استفاده نمود. برای درمان نقرس ۳ دوز ۵۰ میلی‌گرمی تجویز می‌شود؛ هنگامی که پاسخ مناسب حاصل شد، میزان دوز مصرفی به ۲۵mg، ۳ مرتبه در روز کاهش یافته و مصرف دارو برای ۷-۵ روز ادامه می‌یابد.

همهٔ NSAIDs به جز آسپیرین، سالیسیلات‌ها و تولمتین با موفقیت در حملات حاد نقرسی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اکساپروزین که اسیداوریک سرم را پایین می‌آورد، از نظر تئوری یک NSAID خوب است. به نظر می‌رسد که این داروها به‌اندازه داروهای قدیمی‌تر، مؤثر و ایمن باشند.

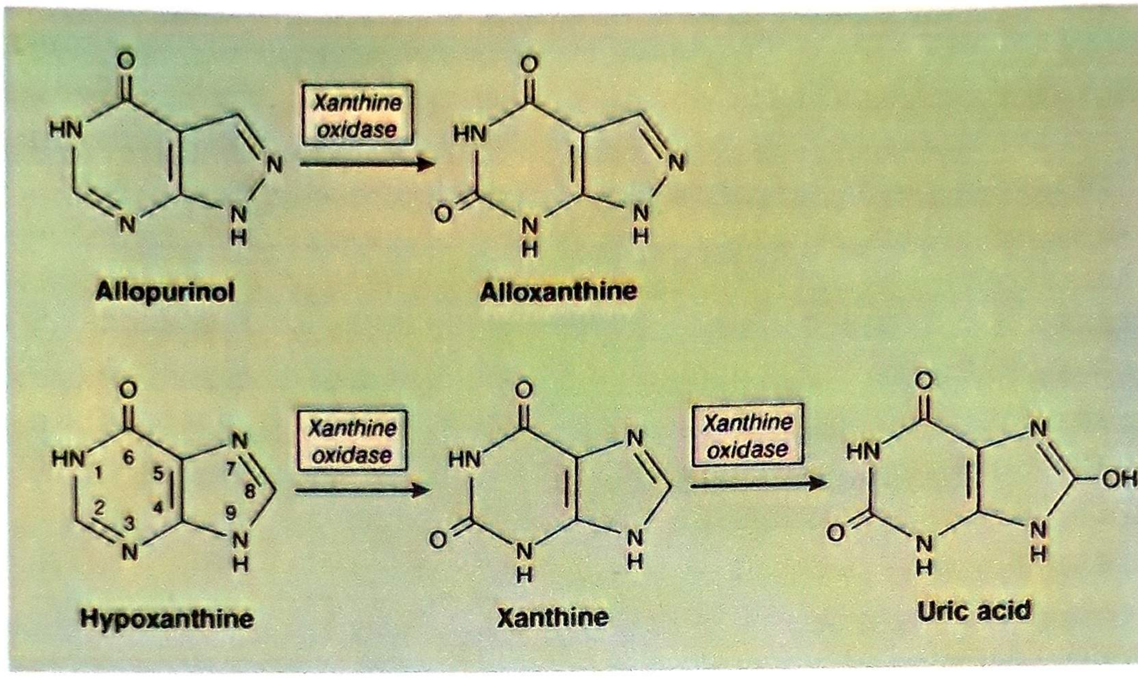
داروهای اوریکوزوریک

پروبنسید و **سولفین‌پیرازون** داروهای اوریکوزوریک هستند که جهت کاهش میزان اورات در بیماران مبتلا به توفوس نقرسی یا در افراد دچار حملات مکرر و فزاینده نقرسی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در بیمارانی که مقدار زیادی اسید اوریک دفع می‌کنند، از مصرف ترکیبات اوریکوزوریک باید خودداری شود. **Lesinurad (RDEA594)** که یک داروی اوریکوزوریک نویدبخش است در فاز ۳ کارآزمایی قرار دارد.

1. **ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک:** داروهای اوریکوزوریک، اسیدهای ارگانیک هستند (شکل ۶-۳۶) و لذا در جایگاه‌های انتقال آنیونی توبول کلیه اثر می‌کنند (فصل ۱۵). پروبنسید به وسیله توبول‌های کلیه به طور کامل بازجذب شده و خیلی آهسته متابولیزه می‌شود. نیمه عمر آن ۸-۵ ساعت است. سولفین پیرازون یا مشتق هیدروکسیلهٔ فعال آن به سرعت توسط کلیه‌ها دفع می‌گردد. با این حال، طول مدت اثر آن پس از تجویز خوراکی تقریباً به‌اندازهٔ پروبنسید که یک یا دوبار در روز داده می‌شود، است.
2. **فارماکودینامیک:** داروهای اوریکوزوریک (پروبنسید، سولفین پیرازون، فنوفیبرات و لوزارتان) جایگاه فعال ترشح و بازجذب را در لوله‌های پیچ‌خوردهٔ نزدیک مهار می‌کنند، به گونه‌ای که بازجذب خالص اسیداوریک از لوله‌های پروگزیمال کاهش می‌یابد، به دلیل این که آسپیرین در مقادیر کم (کمتر از ۲/۶g روزانه) موجب احتباس اسید اوریک می‌گردد (زیرا انتقال دهنده ترشحی آن را مهار می‌کند)، نباید در بیماران مبتلا به نقرس به عنوان ضددرد به کار رود. دفع سایر اسیدهای ضعیف مانند پنی‌سیلین نیز به وسیله داروهای اوریکوزوریک کاهش می‌یابد.
3. با افزایش دفع ادراری اسید اوریک مقدار ذخایر اورات کاهش می‌یابد، اگرچه غلظت سرمی آن به‌اندازه قابل توجهی تغییر نمی‌کند. در بیمارانی که به طور مطلوب به درمان پاسخ می‌دهند، توفوس‌های ناشی از رسوب اورات با بهبود آرتریت و

---

1. Colcrys



شکل ۷-۳۶. مهار سنتز اسید اوریک توسط آلوپورینول به این دلیل اتفاق می‌افتد که آلوپورینول و آلوگزانتین موجب مهار گزانتین اکسیداز می‌شوند.

مینرالیزه شدن دوباره‌ی استخوان‌ها، جذب خواهند شد. با افزایش دفع اسیداوریک، استعداد تشکیل سنگ‌های کلیوی به جای کاهش، افزایش می‌یابد. بنابراین حجم ادرار را باید بالا نگه داشت و لااقل در ابتدای درمان با تجویز مواد قلیایی، pH ادرار بالای ۶ نگه داشته شود.

۴. موارد مصرف دارو: در مبتلایان به نقرس، در صورتی که دفع اوریک اسید کمتر از حد طبیعی باشد، زمانی از داروهای اوریکوزوریک استفاده می‌شود که مصرف آلوپورینول یا فبوکسوستات ممنوع باشد یا شواهدی دال بر بروز توفوس مشاهده گردد. درمان نباید زودتر از ۲ تا ۳ هفته پس از یک حمله حاد شروع گردد.

۵. عوارض جانبی: هر دوی این اسیدهای آلی موجب تحریک گوارشی می‌شوند ولی سولفین پیرازون از این نظر فعال‌تر است. هر دو دارو می‌توانند سبب بروز بثورات پوستی گردند. سندرم نفروتیک به دنبال تجویز پروبنسید دیده شده است و هر دو دارو به ندرت ممکن است کم‌خونی آپلاستیک ایجاد کنند.

۶. موارد منع مصرف و احتیاط: برای کاهش احتمال تشکیل سنگ کلیوی می‌بایست حجم ادرار را بالا نگه داشت.

۷. مقدار مصرف: پروبنسید معمولاً به صورت خوراکی، با دوز ۰/۵g روزانه در دوزهای منقسم آغاز شده، و پس از یک هفته دوز آن به روزانه ۱g افزایش می‌یابد. سولفین پیرازون به صورت خوراکی، با دوز ۲۰۰mg روزانه آغاز می‌شود، که تا ۴۰۰-۸۰۰mg در روز افزایش می‌یابد. جهت کاهش عوارض گوارشی می‌بایست این دارو در دوزهای منقسم و همراه با غذا تجویز شود.

آلوپورینول

درمان ارجح و استاندارد مراقبت از نقرس در بین حملات حاد، آلوپورینول است که با مهار گزانتین اکسیداز، بار تام اسید اوریک بدن را کاهش می‌دهد.

۱. ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک: آلوپورینول یک ایزومر هیپوگزانتین می‌باشد. ساختمان شیمیایی آن در شکل ۷-۳۶ نشان داده شده است. پس از تجویز آلوپورینول به صورت خوراکی، تقریباً ۸۰٪ آن جذب می‌شود. نیمه عمر سرمی آن ۱ تا ۲ ساعت است. آلوپورینول همانند اسید اوریک، توسط آنزیم گزانتین اکسیداز متابولیزه می‌شود. اما ترکیب حاصل یعنی آلوگزانتین دارای خواص مهارکنندگی گزانتین اکسیداز بوده و طول مدت اثر آن به قدری طولانی است که تجویز روزانه یک بار آلوپورینول کافی می‌باشد.

۲. فارماکودینامیک: پورین‌های خوراکی منبع مهمی برای اسید اوریک نیستند. در بدن مقادیر قابل توجهی پورین از اسیدهای آمینه، فورمات و دی‌اکسیدکربن حاصل می‌شود. ریبونوکلئوتیدهای پورین که وارد اسیدهای نوکلئیک نمی‌شوند و آنهایی که از تخریب اسیدهای نوکلئیک حاصل می‌شوند، به گزانتین یا هیپوگزانتین تبدیل شده و پس از اکسیداسیون، مبدل به اسیداوریک می‌شوند (شکل ۷-۳۶). با مهار این مرحله انتهایی توسط آلوپورینول، سطح پلاسمایی اورات افت

کرده و مقدار ذخیره اورات کاهش می‌یابد؛ همزمان با آن، گزانتین و هیپوگزانتین که محلول‌تر هستند، افزایش می‌یابند.

۳. موارد مصرف: آلوپورینول اولین دارو در درمان نقرس مزمن در زمان بین حملات است و فواصل بین حملات را طولانی‌تر می‌کند. در درمان نقرس با آلوپورینول همانند درمان با مواد اوریکوزوریک، انتظار داریم که با شروع درمان، مصرف دارو اگر نه برای همه عمر حداقل به مدت چندین سال ادامه یابد. پس از آغاز درمان با آلوپورینول، کلشی‌سین نیز باید تجویز شود تا زمانی که سطح سرمی پایدار اسید اوریک حاصل شود یا به کمتر از ۶mg/dL کاهش یابد و باید آنها را برای ۶ ماه یا در صورت نیاز بیشتر ادامه داد. پس از این مدت می‌توان مصرف کلشی‌سین یا NSAID را با احتیاط متوقف کرده و به درمان با آلوپورینول ادامه داد.

۴. عوارض جانبی: علاوه بر تسریع نقرس (دلیلی که باعث استفاده‌ی همزمان از کلشی‌سین یا NSAID می‌شود)، عدم تحول گوارشی (شامل تهوع، استفراغ، و اسهال)، نوریت محیطی و واسکولیت نکروزان، سرکوب مغز استخوان و کم‌خونی آپلاستیک ممکن است به ندرت ایجاد شود. سمیت کبدی و نفریت بینابینی گزارش شده‌اند. یک واکنش جلدی آلرژیک به صورت ضایعات ماکولوپاپولی خارش‌دار، در ۳٪ بیماران به وجود می‌آید. موارد منفردی از درماتیت اکسفولیاتیو گزارش شده‌اند. آلوپورینول ممکن است بسیار به ندرت به عدسی متصل شده و باعث کاتاراکت شود.

۵. تداخل‌های دارویی و موارد احتیاط: زمانی که داروهای شیمی‌درمانی (مانند آزاتیوپرین) به همراه آلوپرینول استفاده می‌شوند، باید دوز آنها را به میزان ۷۵ درصد کاهش داد. آلوپورینول متابولیسم پروبنسید و ضدانعقادی‌های خوراکی را مهار می‌کند و ممکن است موجب افزایش غلظت آهن کبدی گردد. بی‌خطر بودن مصرف آلوپورینول در کودکان و در حین حاملگی به اثبات نرسیده است.

۶. مقدار مصرف: دوز اولیهٔ آلوپورینول، ۱۰۰-۵۰mg روزانه می‌باشد. تا زمانی که مقدار اسید اوریک زیر ۶mg/dL است، می‌توان غلظت دارو را که معمولاً با مصرف روزانه ۴۰۰-۳۰۰mg آلوپورینول سطح اوریک اسید به زیر ۶mg/dL رساند؛ اما مصرف آلوپورینول محدود به این مقدار نیست. گاه دوزهایی تا حدود ۸۰۰mg در روز نیاز است.

برای پیشگیری از حملات آرتریت نقرسی که گاهی روی می‌دهد، باید طی ماه‌های ابتدایی درمان با آلوپورینول، از کلشی‌سین یا یک NSAID استفاده کرد.

فبوکسوستات

فبوکسوستات نخستین مهارکننده غیرپورینی گزانتین اکسیداز است که FDA آن را در ۲۰۰۹ پذیرفته است.

۱. فارماکوکینتیک: این دارو در پی تجویز خوراکی، به میزان بیش از ۸۰٪ جذب می‌شود. حداکثر غلظت در عرض ۱ ساعت حاصل می‌شود و نیمه عمر آن ۱۸-۴ ساعت است و مصرف یک بار در روز مؤثر است. فبوکسوستات به طور گسترده در کبد متابولیزه می‌شود. همه دارو و متابولیت‌های غیرفعال آن در ادرار ظاهر می‌شوند، هر چند کمتر از ۵٪ به شکل داروی بدون تغییر مشاهده می‌گردد.

۲. فارماکودینامیک: فبوکسوستات یک مهارکننده قوی و انتخابی گزانتین اکسیداز است؛ در نتیجه تولید گزانتین و اسید اوریک را کاهش می‌دهد، بدون این که آنزیم‌های دیگر دخیل در متابولیسم پورین یا پیریمیدین مهار شدند. در مطالعات بالینی فبوکسوستات با دوز روزانه ۸۰mg یا ۱۲۰mg بیش از دوز استاندارد روزانه ۳۰۰mg آلوپورینول، در کاهش سطح اورات سرم مؤثر است. این ثر کاهنده اورات، صرفنظر از علت (تولید بیش از حد یا دفع ناکافی) ملاحظه می‌شود.

۳. موارد مصرف: فبوکسوستات با دوز ۴۰ یا ۸۰ میلی‌گرم برای درمان هیپراورسمی مزمن در مبتلایان به نقرس به کار می‌رود. اگرچه به نظر می‌رسد این دارو در کاهش اورات مؤثرتر از آلوپورینول است اما دوز آلوپورینول محدود به ۳۰۰mg/d بوده است و دوز واقعی مورد استفاده در بالین را نشان نداده است. به همین دلیل، دوز معادل آلوپورینول با فبوکسوستات نامعلوم است.

۴. عوارض جانبی: همان‌طور که در رابطه با آلوپورینول گفتیم، درمان پیشگیرانه با کلشی‌سین یا داروهای NSAID در آغاز درمان با فبوکسوستات جهت اجتناب از عود نقرس لازم است. شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از اختلالات عملکرد کبدی، اسهال، سردرد و تهوع. به نظر می‌رسد که فبوکسوستات در آن گروه از بیمارانی که سابقه عدم تحمل آلوپورینول دارند، به خوبی تحمل می‌شود. به نظر نمی‌آید ریسک حوادث قلبی عروقی را افزایش دهد.

۵. مقدار مصرف: دوز پیشنهادی برای شروع فبوکسوستات ۴۰mg روزانه است. به علت نگرانی در مورد حوادث قلبی عروقی در فازهای ابتدایی سه مطالعه، FDA تنها دوز ۴۰ و ۸۰mg را تأیید نموده است. در بیماران مبتلا به اختلال کلیوی نیاز به تنظیم دوز نیست زیرا این دارو توسط کبد به فرم متابولیت غیرفعال متابولیزه می‌گردد.

پگلوتیکاز

پگلوتیکاز جدیدترین داروی کاهنده اورات است که جهت درمان نقرس مزمن مقاوم مورد تأیید FDA قرار گرفت.

۱. ساختمان شیمیایی: پگلوتیکاز یک اوریکاز نوترکیب پستانداران است که به صورت کاوالان به متوکسی پلی‌اتیلن گلیکول (mPEG) متصل شده تا نیمه عمر در گردش آن را افزایش داده و پاسخ ایمونولوژیک را مهار کند.

۲. فارماکوکینتیک و مقدار مصرف: دوز توصیه شده برای پگلوتیکاز 8mg در هر دو هفته است که به صورت وریدی تجویز می‌شود. پگلوتیکازیک داروی سریع‌الاثری است که حداکثر کاهش اسید اوریک توسط آن طی ۲۴ تا ۷۲ ساعت رخ می‌دهد. نیمه عمر سرمی آن ۶ تا ۱۴ روز است. مطالعات متعددی پاکسازی سریع‌تر PEG-uricase (میانگین ۱۱ روز) را به علت پاسخ آنتی‌بادی علیه آن نشان داده‌اند اما در افراد با عدم وجود آنتی‌بادی علیه PEG-uricase میانگین ۱۶/۱ روز بوده است.

۳. فارماکودینامیک: آنزیم اورات اکسیداز در انسان‌ها و پریمات‌های رده بالا، اسید اوریک را به آلانتوئین تبدیل می‌کند. این ماده به شدت محلول است و توسط کلیه‌ها به آسانی خارج می‌گردد. پگلوتیکاز در دوز 4-12mg سطح اورات را برای ۲۱ روز پایین نگه می‌دارد و اجازه تزریق IV هر ۲ هفته یک بار را می‌دهد. نباید در هیپراورسمی بدون علامت از پگلوتیکاز استفاده کرد.

۴. عوارض جانبی: در طول درمان با پگلوتیکاز به ویژه در ۶-۳ ماه نخست ممکن است حملات نقرس رخ دهد؛ به همین دلیل باید کلشی‌سین یا NSAID مصرف شود. تعداد زیادی از بیماران پاسخ‌های ایمنی نسبت به پگلوتیکاز نشان می‌دهند. حضور آنتی‌بادی برعلیه پگلوتیکاز با نیمه عمر کوتاه‌تر و عدم پاسخ همراه است که منجر به افزایش سطح اورات پلاسما و میزان بیشتر واکنش در زمان تزریق و آنافیلاکسی می‌گردد. بیش از ۱۵-۶٪ از بیمارانی که پگلوتیکاز دریافت می‌کنند دچار آنافیلاکسی می‌شوند.اندازه‌گیری سطح اسیداوریک پلاسما و توجه به این نکته که افزایش سطح اسیداوریک به معنای تولید آنتی‌بادی است، باعث تجویز مطمئن‌تر و کنترل اثربخشی می‌گردد. علاوه بر این نباید از دیگر داروهای خوراکی پایین‌آورنده‌ی اورات استفاده کرد، زیرا کاهش تأثیر پگلوتیکاز را مخفی می‌کنند. سنگ کلیه، درد مفصل، اسپاسم عضلات، سردرد، کم خونی و تهوع نیز ممکن است رخ دهند. دیگر عوارض جانبی غیرشایع عبارتند از عفونت دستگاه تنفس فوقانی، ادم محیطی، عفونت مجاری ادراری و اسهال. به دلیل این که اوریکاز موجب تولید هیدروژن پراکسید می‌شود، نگرانی‌هایی در خصوص به وجود آمدن کم‌خونی همولیتیک در بیماران مبتلا به کمبود گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز وجود دارد. بنابراین، نباید پگلوتیکاز را برای این بیماران تجویز کرد.

گلوکوکورتیکوئیدها

در برخی موارد، کورتیکواستروئیدها در درمان نقرس علامت‌دار شدید، از راه‌های داخل مفصلی، سیستمیک یا زیرجلدی بسته به شدت درد و التهاب به کار می‌روند.

پرمصرف‌ترین کورتیکواستروئید خوراکی، پردنیزون است. دوز توصیه شده خوراکی 30-50mg/d برای یک تا دو روز و سپس کاهش تدریجی در عرض ۷ تا ۱۰ روز است. اگر بیمار نتواند داروی خوراکی مصرف کند، تزریق داخل مفصلی 10mg (مفاصل کوچک)، 30mg (مچ دست، مچ پا، آرنج) و 40mg (زانو) تریامسینولون استونید به کار می‌رود.

مهارکننده‌های اینترلوکین[1]

داروهایی که اینترلوکین ۱ را هدف می‌گیرند، نظیر آناکینرا[2]، کاناکینوماب[3]، و رینولاسپت[4]، برای درمان نقرس در مرحلۀ تحقیقاتی قرار دارند. با وجود اطلاعات محدود، این داروها ممکن است گزینه درمانی خوبی جهت بیماران مبتلا به نقرس حاد همراه با کنتراندیکاسیون یا فرم مقاوم به داروهایی نظیر NSAID یا کلشی‌سین باشند. مطالعه اخیر نشان می‌دهد که کاناکینوماب (آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی علیه IL-1β) می‌تواند پاسخ سریع و مداوم ضددردی در صورت تجویز 150mg به صورت زیرجلدی داشته باشد. این داروها همچنین جهت جلوگیری از شعله‌ورشدن نقرس در شروع درمان با داروهای کاهنده اورات، در دست مطالعه هستند.

1. Canakinumab
2. Anakinra
3. Canakinumab
4 .rilonacept

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS	
Aspirin, acetylsalicylic acid	Generic, Easprin, others
Bromfenac	Prolensa, Bromday
Celecoxib	Celebrex
Choline salicylate	Various
Diclofenac	Generic, Cataflam, Voltaren
Diflunisal	Generic, Dolobid
Etodolac	Generic, Lodine
Fenoprofen	Generic, Nalfon
Flurbiprofen	Generic, Ansaid, Ocufen (ophthalmic)
Ibuprofen	Generic, Motrin, Rufen, Advil (OTC), Nuprin (OTC), others
Indomethacin	Generic, Indocin
Ketoprofen	Generic, Orudis
Magnesium salicylate	Doan's Pills, Magan, Mobidin
Meclofenamate sodium	Generic
Mefenamic acid	Generic, Ponstel
Meloxicam	Generic, Mobic
Nabumetone	Generic
Naproxen	Generic (OTC), Naprosyn, Anaprox, Aleve (OTC)
Oxaprozin	Generic, Daypro
Piroxicam	Generic, Feldene
Salsalate, salicylsalicylic acid	Generic, Disalcid
Sodium salicylate	Generic
Sodium thiosalicylate	Generic, Rexolate
Sulindac	Generic, Clinoril
Suprofen	Profenal (Ophthalmic)
Tolmetin	Generic, Tolectin
DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS	
Abatacept	Orencia
Adalimumab	Humira
Anakinra	Kineret
Auranofin	Ridaura
Aurothioglucose	Solganal
Belimumab	Benlysta
Canakinumab	Ilaris
Certolizumab	Cimzia
Cyclophosphamide	Generic, Cytoxan
Cyclosporine	Generic, Sandimmune
Etanercept	Enbrel
Gold sodium thiomalate	Generic, Aurolate
Golimumab	Simponi
Infliximab	Remicade
Leflunomide	Generic, Arava
Methotrexate	Generic, Rheumatrex
Mycophenolate mofetil	Generic, Cellcept
Penicillamine	Cuprimine, Depen
Rilonacept	Arcalyst
Rituximab	Rituxan
Sulfasalazine	Generic, Azulfidine
Tocilizumab	Actemra
Tofacitinib	Xeljanz
ACETAMINOPHEN AND OTHER ANALGESICS	
Acetaminophen	Generic, Tylenol, Tempra, Panadol, Acephen, others
Ketorolac tromethamine	Generic, Toradol
Tramadol	Ultram
DRUGS USED IN GOUT	
Allopurinol	Generic, Zyloprim
Colchicine	Generic , Colchrys
Febuxostat	Uloric
Pegloticase	Krystexxa
Probenecid	Generic
Sulfinpyrazone	Generic, Anturane

[1]Outside the United States.

منابع

General

Hatemi G et al: EULAR recommendations for the management of Behçet disease. Ann Rheum Dis 2008;67:1656.

Hellman DB, Imboden JB Jr: Rheumatologic, immunologic, and allergic disorders. In: Papadakis MA, McPhee ST (editors). *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 2017. McGraw-Hill Education, 2017.

NSAIDs

Chan FK et al: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 2002;347:2104.

Clevers H: Colon cancer—Understanding how NSAIDs work. N Engl J Med 2006;354:761.

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD: Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2002;325:619.

Furst DE et al: Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: A 12 week multi-center, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. J Rheumatol 2002;29:436.

Knijff-Dutmer EA et al: Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclooxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2002;41:458.

Lago P et al: Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: A randomized controlled trial. Eur J Pediatr 2002;161:202.

Laine L et al: Serious lower gastrointestinal clinical events with non-selective NSAID or coxib use. Gastroenterology 2003;124:288.

Moran EM: Epidemiological and clinical aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer risks. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2002;21:193.

Niccoli L, Bellino S, Cantini F: Renal tolerability of three commonly employed non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with osteoarthritis. Clin Exp Rheumatol 2002;20:201.

Olsen AMS et al: Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. JAMA 2015;313:805.

Ray WA et al: COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. Lancet 2002;360:1071.

Rovensky J et al: Treatment of knee osteoarthritis with a topical nonsteroidal anti-inflammatory drug. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of a 5% ibuprofen cream. Drugs Exp Clin Res 2001;27:209.

Slawson D: NSAID Use associated with increased risk of serious bleeding and CV events after MI. Am Fam Physician 2015;92;60.

U.S. Food and Drug Administration: FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. Available at: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm.

Vane J, Botting R: Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. FASEB J 1987;1:89. http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/NSAIDs.

Disease-Modifying Antirheumatic Drugs & Glucocorticoids

Atzeni F et al: Potential target of infliximab in autoimmune and inflammatory diseases. Autoimmun Rev 2007;6:8.

Bannwarth B, Kostine M, Poursac N: A pharmacokinetic and clinical assessment of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013;9:6.

Besada E, Koldingsnes W, Nossent J: Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: A case review analysis from a single center. QJM 2012;105:6.

Bongartz T et al: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. JAMA 2006;295:2275.

Bosello S et al: B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. Arthritis Res Ther 2010;12:R54.

Conklyn M et al: The JAK3 inhibitor CP-690550 selectively reduces NK and CD8+ cell numbers in cynomolgus monkey blood following chronic oral dosing. J Leukoc Biol 2004;76:6.

Cronstein B: How does methotrexate suppress inflammation? Clin Exp Rheumatol 2010:28(Suppl 61):S21.

De Lauretis A et al: Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. J Rheumatol 2013;40:435.

Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW: Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat Rev Drug Discov 2012;11:8.

Emery P et al: Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009;60:2272.

Emery P et al: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008;67:1516.

Emery P et al: The impact of T-cell co-stimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept. Ann Rheum Dis 2010;69:510.

Feagan BG et al: The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. Am J Gastroenterol 2007;102:4.

Fleischmann R et al: Review of head-to-head study designs in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2016;46:279.

Furst DE: Rational use of disease-modifying antirheumatic drugs. Drugs 1990;39:19.

Furst DE et al: Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. Ann Rheum Dis 2013;72.

Gabay C et al: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet 2013;4:381.

Genovese MC et al: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. N Engl J Med 2005;353:1114.

Genovese MC et al: Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: A phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. Arthritis Rheum 2011;63:10.

Griffiths CE et al: Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med 2010;362:118.

Keystone E et al: Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2008;59:785.

Khanna D et al: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. Lancet 2016;387:2630.

Kobayashi K et al: Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Intern Med 2009;48:15.

Kremer J: Toward a better understanding of methotrexate. Arthritis Rheum 2004;50:1370.

Landewé R et al: Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis 2014;73:1.

Maurizio Cutolo: The kinase inhibitor tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: Latest findings and clinical potential. Ther Adv Musculoskelet Dis 2013;5:1.

Mease P et al: Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. Arthritis Rheum 2011;63:939.

Mease PJ et al: Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). Ann Rheum Dis 2014;73:1.

Nadashkevich O et al: A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2006;25.

Ørum M et al: Beneficial effect of infliximab on refractory sarcoidosis. Dan Med J 2012;59:12.

Papoutsaki M et al: Infliximab in psoriasis and psoriatic arthritis. BioDrugs 2013;27(Suppl 1):13.

Plosker G, Croom K: Sulfasalazine: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2006;65:1825.

Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J: Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: Scientific rationale and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24:4.

Ruperto N et al: Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet 2008; 2:372.

Scott DL, Kingsley GH: Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2006;355:704.

Shima Y et al: The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. Rheumatology (Oxford) 2010;49:2408.

Smolen J et al: Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. Ann Rheum Dis 2009;68:797.

Spies CM et al: Prednisone chronotherapy. Clin Exp Rheumatol 2011; 29(Suppl 68):5.

Strober B et al: Effect of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, on haematological parameters during 12 weeks of psoriasis treatment. Br J Dermatol 2013;169:5.

Tanaka T, Ogata A, Narazaki M: Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol 2010;6:6.

Teng GG, Turkiewicz AM, Moreland LW: Abatacept: A costimulatory inhibitor for treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Biol Ther 2005;5:1245.

Turner D: Severe acute ulcerative colitis: the pediatric perspective. Dig Dis 2009;27:3

van Gurp EA et al: The effect of the JAK inhibitor CP-690,550 on peripheral immune parameters in stable kidney allograft patients. Transplantation 2009;87:1.

Weinblatt M et al: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. Arthritis Rheum 2003;48:35.

Weinblatt ME et al: Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. Arthritis Rheum 2013;65:1.

Westhovens R et al: Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. Ann Rheum Dis 2009;68:1870.

Westhovens R et al: Disease remission is achieved within two years in over half of methotrexate naive patients with early erosive rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept plus MTX: results from the AGREE trial (abstract 638). Arthritis Rheum 2009;60:S239.

Yokota S, Kishimoto T: Tocilizumab: Molecular intervention therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Expert Rev Clin Immunol 2010;6:5.

Zouali M, Uy EA: Belimumab therapy in systemic lupus erythematosus. BioDrugs 2013;27:3.

Other Analgesics

Chandrasekharan NV et al: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:13926.

Lee CR, McTavish D, Sorkin EM: Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs 1993;46:2.

Drugs Used in Gout

Becker MA et al: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 2005;353:2450.

Getting SJ et al: Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotropic hormone efficacy in gouty arthritis. Arthritis Rheum 2002;46:2765.

Schumacher HR: Febuxostat: A non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase for the management of hyperuricaemia in patients with gout. Expert Opin Investig Drugs 2005;14:893.

So A et al: A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis Res Ther 2007;9:R28.

U.S. Food and Drug Administration: Questions and Answers About FDA's Enforcement Action Against Unapproved Injectable Colchicine Products. Available at: www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/enforcementactivitiesbyfda/selectedenforcementactionsonunapproveddrugs/ucm119642.htm

Wallace SL, Singer JZ: Systemic toxicity associated with intravenous administration of colchicine—Guidelines for use. J Rheumatol 1988;15:495.

پاسخ مطالعهٔ موردی

بیمار طی یک سال علائمش کنترل شده بود اما در حال حاضر شعله‌ورشدن طولانی‌مدت بیماری مشاهده می‌شود که نشان‌دهندهٔ بدترشدن بیماری است (یعنی شعله‌ورشدن موقت نیست). علاوه بر یافته‌های بالینی واندازه‌گیری واکنش دهنده‌های فاز حاد نظیر میزان سدیمان و CRP، بهتر است گرافی‌های دست و پا درخواست گردد تا میزان آسیب مفصلی تعیین گردد. در صورت وجود آسیب، بهترین نحوه برخورد درمان ترکیبی DMARD غیربیولوژیک (سولفاسالازین یا هیدروکسی کلروکین) به همراه داروی بیولوژیک (معمولاً مهارکننده TNF) است. بیمار را باید هر ۳-۱ ماه یک بار از نظر پاسخ به درمان و عوارض مسمومیت دارویی بررسی کرد. عوارض جانبی نگران کننده شامل افزایش احتمال عفونت، احتمال رخداد لنفوم یا تست‌های غیرطبیعی خونی و کبدی است. باید بیمار را به طور دقیق پیگیری کرد و این پیگیری شامل تغییر داروها هر ۶-۳ ماه جهت کنترل کامل بیماری است.

بخش هفتم داروهای غدد درون‌ریز

فصل

۳۷

هورمون‌های هیپوفیز و هیپوتالاموس

Roger K. Long, MD & Hakan Cakmak, MD

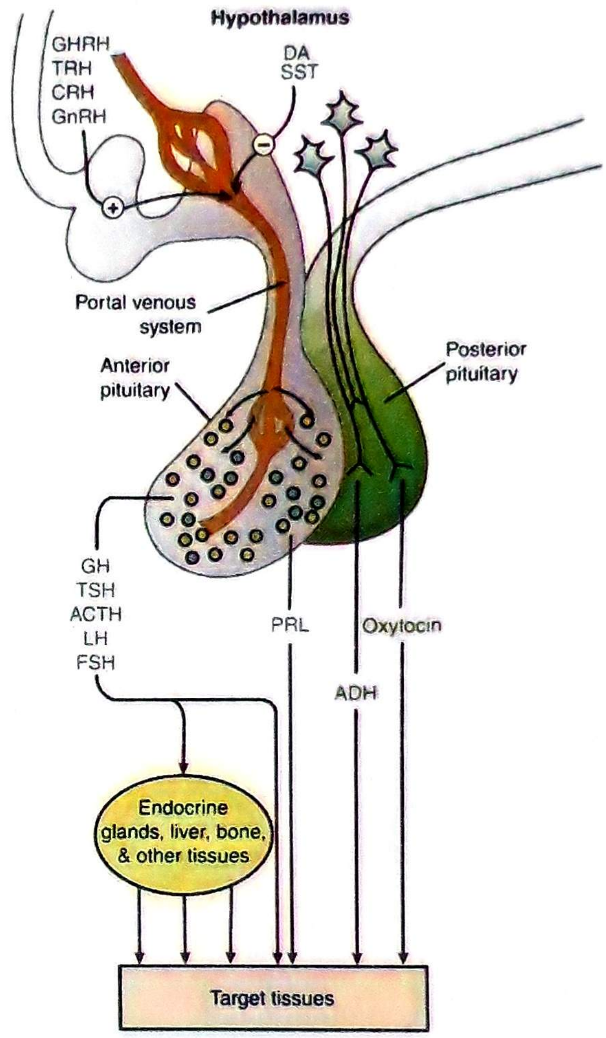
مطالعهٔ موردی

پسر بچه ۴ ساله (قد ۹۰cm (-۳SD) - وزن ۱۴/۵kg (صدک ۱۵)) با کوتاهی قد مراجعه کرده است. در سابقه، وزن و قد زمان تولد طبیعی بوده است اما کاهشی در سرعت رشد قدی در مقایسه با میزان نرمال از ۶ ماهگی، ارتوستاز و بیماری‌های تب‌دار داشته است. در معاینه قد کوتاه است و چاقی جنرالیزه خفیفی دارد. در معاینه ژنیتالیا تستیس‌ها نزول کرده اما کوچکند و طول فالوس ۲SD- است. در مطالعات آزمایشگاهی کمبود هورمون رشد و تأخیر سن استخوانی (۱۸ ماهه) دیده می‌شود. بیمار تحت درمان با GH نوترکیب انسانی به صورت ۴۰mcg/kg در روز به صورت زیرجلدی قرار گرفت. بعد از یک سال درمان، سرعت رشد قدی او از ۵cm/yr به ۱۱cm/yr افزایش یافت. چگونه GH باعث تحریک رشد در کودکان می‌گردد؟ کدام کمبودهای هورمونی دیگر می‌تواند با توجه به سابقه و معاینه کودک مطرح باشد؟ چه هورمون‌هایی جایگزین دیگری باید تجویز گردد؟

کنترل متابولیسم، رشد و تولیدمثل توسط مجموعه‌ای از سیستم‌های عصبی و هورمونی که در هیپوتالاموس و غده هیپوفیز قرار دارند، صورت می‌گیرد. غده هیپوفیز در حدود ۰/۶g وزن داشته و در قاعده مغز در زین ترکی استخوانی نزدیک تقاطع بینایی و سینوس غاری قرار دارد. غده هیپوفیز دارای یک لوب قدامی (آدنوهیپوفیز) و یک لوب خلفی (نوروهیپوفیز) (شکل ۱-۳۷). هیپوفیز به وسیله یک ساقه حاوی الیاف عصبی - ترشحی و عروقی خونی به هیپوتالاموس متصل می‌گردد. عروق خونی مشتمل بر یک دستگاه وریدی باب است که خون هیپوتالاموس را تخلیه نموده و هیپوفیز قدامی را مشروب می‌کند. دستگاه وریدی باب دارای هورمون‌های کوچک و تنظیم کننده‌ای است که از هیپوتالاموس به هیپوفیز قدامی حمل می‌شوند (شکل ۱-۳۷، جدول ۱-۳۷).

هورمون‌های لوب خلفی در هیپوتالاموس ساخته شده و از طریق الیاف عصبی - ترشحی در ساقه هیپوفیز به لوب خلفی آن منتقل می‌شوند و از آن جا به گردش خون می‌ریزند.

داروهایی که اثرات هورمون‌های هیپوفیز و هیپوتالاموس را تقلید یا مهار می‌کنند سه کاربرد دارند: (۱) به عنوان درمان جایگزین در موارد کمبود هورمونی؛ (۲) به عنوان آنتاگونیست در بیماری‌های ناشی از تولید بیش از حد هورمون‌های هیپوفیز؛ (۳) به عنوان ابزار تشخیصی در شناسایی اختلالات متعدد غدد درون‌ریز.



شکل ۱–۳۷. سیستم درون‌ریز هیپوتالاموس – هیپوفیز. هورمون‌هایی که از هیپوفیز قدامی آزاد می‌شوند. تولید هورمون‌ها توسط غده درون‌ریزی محیطی، کبد یا بقیه‌ی بافت‌ها را تحریک می‌کنند یا مستقیماً روی بافت‌های هدف اثر می‌گذارند. پرولاکتین و هورمون‌هایی که از هیپوفیز خلفی آزاد می‌شوند (وازوپرسین و اکسی توسین) مستقیماً بر روی بافت‌های هدف تأثیر می‌گذارند. فاکتورهای هیپوتالاموسی آزادشدن هورمون‌های هیپوفیز قدامی را تنظیم می‌کنند. ACTH: آدرنوکورتیکوتروپین؛ ADH: هورمون ضدادراری (وازوپرسین)؛ CRH: هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین؛ DA: دوپامین؛ FSH: هورمون محرک فولیکول؛ GH: هورمون رشد؛ GHRH: هورمون آزادکننده هورمون رشد؛ GnRH: هورمون آزادکننده گنادوتروپین؛ LH: هورمون محرک جسم زرد؛ PRL: پرولاکتین؛ SST: سوماتواستاتین؛ TRH: هورمون آزادکننده تیروتروپین؛ TSH: هورمون محرک تیرویید.

■ هورمون‌های هیپوفیز قدامی و تنظیم‌کننده‌های هیپوتالاموسی آنها

تمام هورمون‌های تولید شده توسط هیپوفیز قدامی به غیر از پرولاکتین، جزء کلیدی سیستم‌های هورمونی هستند که تولید هورمون‌ها و فاکتورهای اتوکرین – پاراکرین را توسط غدد درون‌ریز و بافت‌های محیطی تنظیم می‌کنند. در سیستم‌های مذکور، ترشح هورمون‌های هیپوفیز تحت کنترل یکی یا بیشتر از هورمون‌های هیپوتالاموس است. هر سیستم یا محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – غده درون‌ریز فرصت‌های متعددی را برای تنظیم عصبی – هورمونی رشد، تکامل، و تولیدمثل فراهم می‌نماید.

گیرنده‌های هورمون هیپوفیز قدامی و هیپوتالاموس

هورمون‌های هیپوفیز قدامی را می‌توان براساس ساختمان هورمون و انواع گیرنده‌های آنها طبقه‌بندی نمود. **هورمون رشد و پرولاکتین** هورمون‌هایی از یک گروه با تشابه قابل توجه و یک زنجیره پروتئینی منفرد هستند. هر دو هورمون مذکور گیرنده‌های ابرخانوادهٔ JAK/STAT را فعال می‌کنند (فصل ۲). سه هورمون هیپوفیزی – هورمون محرک تیروئید (TSH، تیروتروپین)، هورمون محرک فولیکول (FSH)، و هورمون محرک جسم زرد (LH) – پروتئین‌های دیمریک هستند که گیرنده‌های متصل به پروتئین G را فعال می‌کنند (فصل ۲). هورمون محرک تیرویید، FSH و LH یک زنجیره α مشترک دارند. زنجیره‌های β آنها، اگرچه تا حدودی به هم شباهت دارند، اما به‌اندازهٔ کافی با یکدیگر تفاوت دارند که باعث اختصاصی بودن هر گیرنده شوند. در نهایت، **هورمون آدرنوکورتیکوتروپین** (ACTH)، پپتید منفردی است که از یک پیش‌ساز بزرگتر پروآپیوملانوکورتین (POMC) شکسته می‌شود، پیش‌ساز مذکور همچنین حاوی پپتیدهای فعال بیولوژیک دیگری مثل هورمون محرک α – ملانوسیت (MSH) و پپتید β – اندورفین است (فصل ۳۱) که طبقه‌بندی سوم را ایجاد می‌کند. ACTH همانند TSH، LH و FSH از طریق گیرنده متصل به پروتئین G عمل می‌کند. خصوصیت منحصر به فرد گیرنده ACTH (که با نام گیرنده ملانوکورتین ۲ نیز شناخته می‌شود) این است که حضور پروتئین داخل غشایی با نام پروتئین گیرنده ملانوکورتین ۲ جهت عملکرد طبیعی و سیگنال‌دهی گیرنده ACTH ضروری است.

جدول ۱-۳۷. ارتباط بین هورمون‌ها یا میانجی‌های هیپوتالاموس، هیپوفیز قدامی و عضو هدف[1]

هورمون هیپوفیز قدامی	هورمون هیپوتالاموس	عضو هدف	هورمون یا میانجی اصلی عضو هدف
هورمون رشد (GH، سوماتواستاتین)	هورمون آزادکننده هورمون رشد (CHRH) (+) (-) سوماتواستاتین	کبد، عضله، استخوان، کلیه و سایر اعضا	فاکتور رشد شبه انسولینی - ۱ (IGF-1)
هورمون محرک تیروئید (TSH)	هورمون آزادکننده تیروتروپین (+) (TRH)	تیرویید	تیروکسین، تری‌یدوتیرونین
آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)	هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) (+)	قشر آدرنال	کورتیزول
هورمون محرک فولیکول (FSH)، هورمون محرک جسم زرد (LH)	هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)[2](+)	غدد جنسی	استروژن، پروژسترون، تستوسترون
پرولاکتین (PRL)	(-) دوپامین	پستان	—

۱) تمام این هورمون‌ها از طریق گیرنده‌های متصل به پروتئین G عمل می‌کنند به جز هورمون رشد و پرولاکتین که از طریق گیرنده‌های JAK/STAT عمل می‌کنند.

۲) GnRH اندوژن که به صورت ضربان‌دار آزاد می‌گردد، آزادشدن FSH و LH را تحریک می‌کنند. هنگامی که به صورت مستمر به عنوان یک دارو تجویز می‌گردند GnRH و آنالوگ‌های آن سبب مهار آزادشدن FSH و LH از طریق تنظیم کاهش گیرنده‌های GnRH می‌شوند.

(+) تحریک‌کننده؛ (-) مهارکننده

حروف اختصاری

هورمون آدنوکورتیکوتروپیک	ACTH
هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین	CRH
هورمون محرک فولیکول	FSH
هورمون رشد	GH
هورمون آزادکننده هورمون رشد	GHRH
هورمون آزادکننده گنادوتروپین	GnRH
کوریونیک گونادوتروپین انسانی	hCG
گونادوتروپین مونوپوزال انسانی	IGF
هورمون رشد شبه انسولین	LG
هورمون محرک جسم زرد	LG
پرولاکتین	PRL
هورمون رشد نوترکیب انسانی	rhGH
سوماتواستاتین	SST
هورمون آزادکننده تیروتروپین	TRH
هورمون محرک تیرویید (تیروتروپین)	TSH

جدول ۲-۳۷. مصارف بالینی هورمون‌های هیپوتالاموسی و آنالوگ‌های آنها

هورمون‌های هیپوتالاموس	مصارف بالینی
هورمون آزادکننده هورمون رشد (GHRH)	به ندرت به عنوان تست تشخیص برای ارزیابی پاسخ‌دهی GH استفاده می‌شود.
هورمون آزادکننده تیروتروپین (TSH, protireline)	به ندرت برای تشخیص هیپو و هیپرتیروییدیسم از آن استفاده می‌شود
هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)	به ندرت جهت افتراق بیماری کوشینگ از ترشح اکتوپیک ACTH استفاده می‌شود
هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)	به ندرت به صورت ضربانی جهت درمان ناباروری ناشی از کمبود GnRH هیپوتالاموس مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آنالوگ‌های طویل‌الاثر برای مهار عملکرد غدد جنسی در بچه‌ها با بلوغ زودرس در بلوغ به سمت جنس مخالف (مهار بلوغ‌اندوژن) مردان مبتلا به سرطان پروستات و در زنانی که تحت تکنولوژی کمکی تولیدمثل (ART) قرار می‌گیرند. یا زنانی که به دلیل اختلالات ژینکولوژیک نیازمند سرکوب تخمدان هستند، استفاده می‌شود.
دوپامین	از آنالوگ‌های آن جهت درمان هیپوپرولاکتینوما استفاده می‌شود (بروموکریپتین، کابرگولین)

جدول ۳-۳۷. مصارف تشخیصی هورمون محرک تیرویید و آدرنوکورتیکوتروپین

هورمون	مصارف تشخیصی
هورمون محرک تیرویید (TSH، تیروتروپین)	در بیمارانی که به دلیل سرطان تیرویید عمل جراحی شده‌اند، برای بررسی عود با استفاده از اسکن I کل بدن و شاخص‌های تیروگلوبولین سرم (فصل ۳۸)
آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)	در بیماران مشکوک به نارسایی آدرنال چه به صورت مرکزی (کمبود ACTH/CRH) یا محیطی (کمبود کورتیزول)، به خصوص در موارد مشکوک به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال. (شکل ۱-۳۹، فصل ۳۹).

مکانیسم تنظیم آزادشدن TSH، FSH، LH و ACTH از هیپوفیز، شبیه یکدیگر است. همه هورمون‌های مذکور تحت کنترل پپتیدهای هیپوتالاموس هستند که با تأثیر بر گیرنده‌های متصل به پروتئین G سبب تحریک آزادشدن هورمون‌های یادشده می‌شوند (جدول ۱-۳۷). آزادشدن TSH توسط **هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)** تنظیم می‌گردد، در حالی که آزادشدن LH و FSH (که مجموعاً گنادوتروپین‌ها نامیده می‌شوند) توسط ضربانات **هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)** تحریک می‌شود. آزادشدن آدرنوکورتیکوتروپین توسط **هورمون آزادکنندهٔ کورتیکوتروپین (CRH)** تحریک می‌شود. آخرین ویژگی مهم تنظیم کنندگی این چهار هورمون که از نظر ساختمانی با یکدیگر مرتبط هستند آن است که این چهار هورمون و عوامل آزادکننده هیپوتالاموسی آنها توسط هورمون‌هایی که تولید آنها را کنترل می‌کنند به صورت فیدبک مهار می‌شوند. تولید هورمون TSH و TRH توسط دو هورمون کلیدی تیرویید یعنی تیروکسین و تری‌یدوتیرونین (فصل ۳۸) مهار می‌شود. تولید گنادوتروپین و GnRH در زنان توسط استروژن و پروژسترون و در مردان توسطاندروژن‌ها نظیر تستوسترون مهار می‌شود. تولید ACTH و CRH توسط کورتیزول مهار می‌شود. تنظیم فیدبکی در کنترل عملکرد تیرویید، قشر آدرنال، و غدد جنسی نقش حیاتی داشته و در درمان دارویی مؤثر بر این سیستم‌ها اهمیت زیادی دارد.

کنترل هورمون GH و پرولاکتین توسط هورمون‌های هیپوتالاموس با سیستم تنظیم TSH، FSH، LH، و ACTH متفاوت است. هیپوتالاموس دو هورمون را ترشح می‌کند که هورمون GH را تنظیم می‌کنند؛ **هورمون آزادکننده هورمون رشد (GHRH)** که سبب تحریک تولید هورمون رشد می‌شود، و **پپتید سوماتواستاتین (SST)** که تولید هورمون رشد را مهار می‌کند. هورمون رشد (GH) و واسطه محیطی اصلی آن، یعنی **فاکتور رشد شبه‌انسولینی - ۱ (IGF-1)** نیز یک مکانیسم فیدبک برای مهار آزادسازی GH دارند. تولید پرولاکتین توسط **دوپامین** مهار می‌گردد، دوپامین، کاتکول آمینی است که اثرات خود را از طریق گیرنده‌های دوپامینی نوع D_2 اعمال می‌کند. هیپوتالاموس، هورمونی را جهت تحریک تولید پرولاکتین تولید نمی‌کند. اگرچه TRH می‌تواند آزادسازی پرولاکتین را تحریک کند به ویژه هنگامی که غلظت TRH در هیپوتیروئیدی اولیه بالا است.

در حالی که تمام هورمون‌های هیپوفیزی و هیپوتالاموسی فوق جهت مصرف انسانی در دسترس هستند، ولی تنها تعدادانذکی از آنها از نظر بالینی حائز اهمیت هستند. از آنجایی که تجویز هورمون‌های غدد درون‌ریز یا آنالوگ‌های صناعی آنها آسانتر است لذا، هورمون‌های هیپوفیزی و هیپوتالاموسی مربوطه (TRH، TSH، CRH، ACTH، GHRH) به ندرت، در تست‌های تشخیصی تخصصی استفاده می‌شود. این عوامل در جداول ۲-۳۷ و ۳-۳۷ فهرست شده‌اند و پیش از این در این فصل بحث نمی‌شوند. برعکس، از هورمون GH، سوماتواستاتین، LH، FSH، GnRH و دوپامین یا آنالوگ این هورمون‌ها به طور شایع استفاده شده و در قسمت بعد توضیح داده می‌شوند.

هورمون رشد (سوماتوتروپین)

هورمون رشد، یکی از هورمون‌های پپتیدی است که توسط هیپوفیز قدامی تولید شده و وجود آن در طی دوران کودکی و بلوغ، جهت رسیدن به‌اندازه طبیعی یک فرد بزرگسال ضروری بوده و پس از تولد، در سرتاسر زندگی اثرات مهمی بر متابولیسم چربی و کربوهیدرات و توده بدن و دانسیته استخوان دارد. اثرات القا کننده‌ی رشد هورمون رشد عمدتاً توسط **فاکتور رشد شبه انسولینی - ۱ (IGF-1، سوماتومدین C)** اعمال می‌گردد. افرادی که در درون کودکی یا بلوغ مبتلا به کمبود مادرزادی یا ارثی GH هستند نمی‌توانند به قد پیش‌بینی شده یک فرد بزرگسال برسند و چربی بدن آنها به طور نامتناسبی بالاست و توده عضلانی آنها کاهش یافته است. توده بدنی بزرگسالان مبتلا به کمبود GH به طور نامتناسبی کوچک می‌باشد.

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

الف) ساختمان

هورمون رشد یک پپتید با ۱۹۱ اسیدآمینه با دو پُل سولفیدریل است. ساختمان شیمیایی آن شباهت زیادی با ساختمان پرولاکتین دارد. در گذشته، GH را از هیپوفیز اجساد انسانی جدا می‌کردند. اما، این شکل از GH ممکن است آلوده به پریون‌هایی باشد که

می‌توانند باعث بیماری کورتزفلت - جاکوب شوند. به همین دلیل دیگر از این نوع GH استفاده نمی‌کنند. **سوماتروپین** یک نوع نوترکیب پپتید با ۱۹۱ اسیدآمینه است که مشابه شکل غالب هورمون رشد انسانی است.

ب) جذب، متابولیسم، و دفع

هورمون رشد درونزاد موجود در گردش خون نیمه عمری حدود ۲۰ دقیقه دارد و عمدتاً توسط کبد دفع می‌گردد. GH انسانی نوترکیب (rhGH) ۷-۶ بار در هفته به صورت زیرجلدی تجویز می‌گردد. حداکثر مقدار آن در خون ۴-۲ ساعت پس از تجویز ایجاد می‌گردد و سطح فعال خونی آن تا ۳۶ ساعت باقی می‌ماند.

فارماکودینامیک

هورمون رشد اثرات خود را از طریق گیرنده‌های ابرخانواده گیرنده سیتوکین JAK/STAT که در سطح سلول قرار دارند اعمال می‌کند. دیمریزاسیون دو گیرنده هورمون رشد توسط یک مولکول GH منفرد تحریک شده و آبشارهایی را که توسط تیروزین کینازهای JAK مرتبط با گیرنده و STATها، میانجی‌گری می‌شود، فعال می‌کنند (فصل ۲). هورمون رشد اثرات پیچیده‌ای بر رشد، ترکیب بدن، متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین، و چربی دارد. اثرات پیشبرنده رشد از طریق افزایش تولید IGF-1 میانجی‌گری می‌شوند. بیشتر IGF-1 موجود در گردش خون توسط کبد تولید می‌شوند. همچنین هورمون رشد تولید IGF-1 را در استخوان، غضروف، عضله، کلیه و بقیه‌ی بافت‌ها افزایش می‌دهد، IGF-1 در مکان‌های نامبرده نقش اتوکراین و پاراکراین دارد. هورمون رشد، رشد طولی استخوان را تا زمان بسته شدن اپی‌فیزها - نزدیک انتهای زمان بلوغ، تحریک می‌کند. هورمون رشد هم در کودکان و هم در بزرگسالان دارای اثرات آنابولیک در عضلات و اثرات کاتابولیک در سلول چربی است که نتیجه آنها جابجایی تعادل موجود در توده بدن به سمت افزایش توده عضلانی و کاهش چربی مرکزی بدن است. اثرات مستقیم و غیرمستقیم هورمون رشد بر متابولیسم کربوهیدرات‌ها پیچیده بود و دلیل آن تا حدودی به اثرات متضاد هورمون رشد و IGF-1 بر حساسیت به انسولین مربوط است. GH، با کاهش حساسیت به انسولین باعث هیپرانسولینمی خفیف می‌شود و سطح گلوکز خون را افزایش می‌دهد. در حالی که IGF-1 اثرات مشابه انسولین بر انتقال دهنده گلوکز دارد برعکس، در بیمارانی که به علت مقاومت شدید (به علت جهش در گیرنده‌ی GH، جهش‌های پیام‌رسانی بعد از گیرنده، و آنتی‌بادی‌های GH)، به هورمون GH درونزاد پاسخ نمی‌دهند، IGF-1 نوترکیب انسانی از طریق اثرات شبه انسولین خود باعث هیپوگلیسمی می‌شود.

جدول ۴-۳۷. مصارف بالینی هورمون رشد نوترکیب انسانی

هدف درمانی اصلی	بیماری بالینی
رشد	نارسایی رشد در اطفال همراه با: کمبود هورمون رشد، نارسایی مزمن کلیه قبل از پیوند، سندرم نونان، سندرم برادر - ویلی، کوتاهی قد ناشی از کمبود ژن حاوی هومئوباکس (SHOX) سندرم ترنر
	کوچکی در مقایسه با سن بارداری کوچک همراه با ناتوانی در رسیدن به رشد مطلوب تا ۲ سالگی
	اطفال مبتلا به قد کوتاه ایدیوپاتیک
بهبود وضعیت متابولیک، افزایش توده بدنی، احساس سالم بودن	کمبود هورمون رشد در بالغین
افزایش توده بدنی، وزن، تحمل فیزیکی بهبود عملکرد دستگاه گوارش	کاهش وزن بیماران مبتلا به AIDS سندرم روده کوتاه در بیمارانی که حمایت تغذیه‌ای ویژه نیز دریافت می‌کنند.

فارماکولوژی بالینی

الف) کمبود هورمون رشد

کمبود هورمون رشد می‌تواند پایه و اساس ژنتیکی داشته باشد یا ممکن است مرتبط با سندرم نقص رشد در خط وسط (مثل دیس-پلازی سپتواپتیک) باشد یا به علت آسیب هیپوفیز یا هیپوتالاموس ثانویه به تروما (زایمان بریچ یا ترومای زایمان)، تومورهای داخل جمجمه، عفونت، پروسه‌های ارتشاحی یا خون‌ریزی، یا پرتودرمانی باشد. نوزادان مثلاً به کمبود فقط GH در زمان تولد ازاندازه طبیعی برخوردارند زیرا رشد طبیعی در دوران جنینی نیازی به GH ندارد. مقایسه وجود IGF-1 جهت رشد جنین و بعد از آن ضروری است. به دلایل نامعلوم بیان IGF-1 و رشد بعد از جنینی در سال اول زندگی وابسته به GH می‌شود. در کودکی کمبود GH معمولاً با کوتاه قامتی، اغلب با چاقی خفیف بروز می‌کند. یکی دیگر از علایم زودرس کمبود GH، کاهش قند خون (هیپرگلیسمی) است که ثانویه به خنثی نشدن اثر انسولین می‌باشد که کودکان کم سن و سال به ویژه نسبت به آن حساس هستند. معیارهای تشخیص کمبود GH عبارتند از: (۱) سرعت رشد کمتر از منحنی رشد طبیعی برای سن و (۲) عدم پاسخ GH به تزریق حداقل دو محرک ترشح GH. کلونیدین (آگونیست α_2 - آدرنرژیک)، لودوپا (آگونیست دوپامینرژیک) و ورزش فاکتورهایی هستند که GHRH را افزایش

می‌دهند. آرژنین و هیپوگلیسمی ناشی از انسولین باعث کاهش SST می‌شوند که رهایش GH را بیشتر می‌کنند. میزان بروز کمبود مادرزادی GH تقریباً ۱ در ۵۰۰۰ تولد زنده است. درمان کودکان مبتلا به کوتاهی قد ناشی از کمبود GH با هورمون رشد نوترکیب انسانی این امکان را فراهم می‌نماید که کودکان مذکور به قد طبیعی در دوران بزرگسالی برسند.

در گذشته، اعتقاد بر این بود که در بزرگسالان مبتلا به کمبود هورمون رشد سندرم خاصی مشاهده نمی‌شود. اما، مطالعات بیشتر نشان دادند که بزرگسالان مبتلا به کمبود GH اغلب دچار چاقی ژنرالیزه، کاهش توده عضلانی، آستنی، کاهش تراکم ماده‌ی معدنی استخوانی، دیس‌لیپیدمی و کاهش برون‌ده قلبی هستند. بسیاری از تظاهرات مذکور در بزرگسالان مبتلا به کمبود GH که تحت درمان با GH قرار گرفته‌اند برطرف می‌شود.

ب) درمان کودکان کوتاه‌قد با هورمون رشد

اگرچه بیشترین تأثیر GH اگزوژن در رشد بیماران مبتلا به کمبود GH اتفاق می‌افتد، اما هورمون رشد اگزوژن در افزایش قد کودکان کوتاه‌قد ناشی از عواملی به غیر از کمبود GH می‌باشند هم مؤثر است. استفاده از هورمون رشد در درمان بسیاری بیماری‌ها مورد تأیید قرار گرفته است (جدول ۴-۳۷) و به صورت تجربی یا بدون تأیید در بسیاری دیگر استفاده شد. سندرم **پرادر - ویلی** یک بیماری ژنتیکی اتوزومال غالب است که با نارسایی رشد، چاقی، و عدم تحمل کربوهیدرات‌ها همراه است. در کودکان مبتلا به سندرم پرادر - ویلی و نارسایی رشد، درمان با GH باعث کاهش چربی بدن و افزایش توده عضلانی، رشد خطی و مصرف انرژی می‌شود.

مشخص شده است که درمان با هورمون رشد باعث تأثیرات سودمند بسزایی بر قد نهایی دختران مبتلا به سندرم ترنر می‌شود، کاریوتیپ بیماران مبتلا به سندرم مذکور (45,X0 و سایر انواع کاریوتیپ) می‌باشد. در مطالعات بالینی انجام شده مشخص گردید که درمان با GH باعث افزایشی در حدود ۱۵cm-۱۰ (۶-۴ اینچ) در قد دختران مبتلا به سندرم ترنر می‌شود. از آنجایی که دختران مبتلا به سندرم ترنر فاقد تخمدان یا دارای تخمدان ابتدایی هستند، برای دستیابی به حداکثر تأثیر هورمون رشد بر روی قد، باید هورمون رشد به صورت منطقی با استروییدهای غدد جنسی ترکیب شود. سایر بیماری‌هایی که در آنها نارسایی رشد را می‌توان با GH درمان نمود عبارتند از نارسایی مزمن کلیه قبل از پیوند و نوزادانی که در بدو تولد نسبت به سن حاملگی کوچک هستند و تا ۲ سالگی هنوز زیر ۲SD- هستند.

یک کاربرد پر بحث و جدل ولی مورد تأیید در مورد استفاده از GH مربوط است به استفاده از GH در کودکان مبتلا به **کوتاهی قد ایدیوپاتیک (ISS)**، این بیماری یک جمعیت هتروژن بدون دلیل شایع و قابل شناسایی را شامل می‌شود که از نظر بالینی به صورت زیر تعریف می‌شود: قدی یا انحراف معیار ۲/۲۵ یا بیشتر زیر حد طبیعی کودکان همان سن و قد پیش‌بینی شده‌ی بزرگسالی کمتر از ۲/۲۵ انحراف معیار طبیعی. در این گروه از کودکان، چندین سال درمان GH منجر به افزایش میانگین ۷cm-۴ (اینچ ۲/۷۶-۱/۵۷) در قد بزرگسالی می‌شود که هزینه هر اینچ افزایش قد به طور متوسط ۴۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰ دلار در سال است. از آنجایی که تخمین زده می‌شود ۴۰۰۰۰۰ کودک در ایالات متحده دارای معیارهای تشخیصی کوتاهی قد ایدیوپاتیک باشند، لذا ارتباط هزینه و سودمندی استفاده از GH در این بیماران حائز اهمیت است.

درمان کودکان مبتلا به کوتاهی قد باید توسط متخصص با تجربه در زمینه استفاده از GH صورت گیرد. دوز مورد نیاز GH بسته به شرایط تحت درمان متفاوت است. کودکان با کمبود GH بیش از همه به درمان جواب می‌دهند. کودکان باید از نظر کندشدن سرعت رشد از نزدیک تحت نظر قرار گیرند، کندشدن سرعت رشد نشان‌دهنده نیاز به افزایش دوز دارو یا احتمال بسته شدن اپی‌فیز یا وجود مشکلات همزمان نظیر کم‌کاری تیرویید یا سوءتغذیه می‌باشد.

سایر موارد مصرف هورمون رشد

هورمون رشد بر روی بسیاری از اعضا تأثیر گذاشته و همچنین اثر آنابولیکی خالص نیز دارد. از هورمون رشد در تعدادی از بیماری‌ها که همراه با شرایط کاتابولیک شدید هستند استفاده شده و در درمان کاهش وزن در بیماران مبتلا به ایدز مورد تأیید قرار گرفته است. در سال ۲۰۰۴، استفاده از GH در درمان سندرم روده کوتاه مورد تأیید قرار گرفت، این بیماران وابسته به تغذیه وریدی می‌باشند (TPN). بعد از رزکسیون یا bypass روده، در بسیاری از بیماران، روده دارای عملکردِ باقیمانده تطابق گسترده‌ای می‌یابد که امکان جذب مقادیر کافی از مواد غذایی را فراهم می‌نماید. اما، این تطابق در سایر بیماران به مقدار کافی صورت نگرفته و دچار سندرم سوءتغذیه می‌شوند. نشان داده شده است که استفاده از هورمون رشد در حیوانات آزمایشگاهی باعث افزایش رشد روده و بهبود عملکرد آن می‌شود. نتایج درمان با GH بیماران مبتلا به سندرم روده کوتاه و وابستگی به تغذیه وریدی در مطالعات بالینی که تا به امروز منتشر شده مخلوط بوده است. هورمون رشد با گلوتامین که دارای اثرات تروفیک بر مخاط روده است تجویز می‌شود.

هورمون رشد یکی از اجزای مهم برنامه‌های «جلوگیری از پیری» است. به طور طبیعی با افزایش سن، سطح سرمی GH

کاهش می‌یابد؛ برنامه‌های ضدپیری ادعا می‌کنند که تزریق GH با تجویز داروهایی که باعث افزایش آزادسازی GH می‌شوند، درمان مؤثر ضدپیری هستند این ادعاها چندان قابل توجه نیستند. جالب است که تعدادی از مطالعات انجام شده در موش‌ها و نماتود *c.elegans* به وضوح نشان داده‌اند که آنالوگ GH انسانی و IGF-1 به طور پایدار طول عمر را *کاهش* داده و جهش‌هایی که با از بین بردن عملکرد مسیرهای سیگنال‌دهی آنالوگ‌های GH و IGF-1 همراه هستند طول عمر را افزایش می‌دهند. استفاده دیگر از هورمون رشد توسط قهرمانان و به منظور افزایش توده عضلانی می‌باشد. هورمون رشد یکی از داروهایی است که کاربرد آن توسط کمیته المپیک ممنوع شده است.

در سال ۱۹۹۳، FDA استفاده از هورمون رشد گاوی نوترکیب (rbGH) را در گاوها به منظور افزایش تولید شیر تأیید نمود. اگرچه شیر و گوشت گاوهایی که با rbGH درمان شده بودند به نظر بی‌خطر می‌رسد، اما میزان بروز ماستیت در این گاوها بیشتر بود که منجر به افزایش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و حضور مقادیر زیادی آنتی‌بیوتیک در شیر و گوشت می‌شود.

سمیت و موارد منع مصرف

اطفال معمولاً درمان با GH را به خوبی تحمل می‌کنند. عوارض جانبی نادر است و شامل تومور کاذب مغزی، اپی‌فیز کاپیتال فمور لغزیده، پیشرفت اسکولیوز، ادم، هیپرگلیسمی و افزایش احتمال آسفیکسی در افراد بسیار چاق مبتلا به سندرم پرادر ویلی و انسداد مسیر تنفسی فوقانی یا آپنه خواب است. در افراد مبتلا به سندرم ترنر، خطر اوتیت گوش میانی در طی درمان با GH افزایش می‌یابد. در کودکان مبتلا به کمبود GH ، ارزیابی دوره‌ای سایر هورمون‌های هیپوفیز قدامی ممکن است کمبودهای همراه را نشان دهد که نیازمند درمان است (به عنوان مثال با هیدروکورتیزون، لووتیروکسین، هورمون‌های گنادی). پانکراتیت، بزرگی پستان‌ها، و رشد خال‌ها در بیماران تحت درمان با GH گزارش شده است. در بزرگسالان، عوارض جانبی بیشتری مشاهده می‌شود. ادم محیطی، دردهای عضلانی و مفصلی (به ویژه در مفاصل دست‌ها و مچ) شایع بوده اما با کاهش دوز بهبود می‌یابند. سندرم تونل کارپ می‌تواند ایجاد شود. درمان با GH فعالیت ایزوآنزیم‌های سیتوکروم p450 را افزایش می‌دهد و به این ترتیب، سطح داروهایی که به وسیله این سیستم آنزیمی متابولیزه می‌شوند، کاهش می‌یابد (فصل ۴). میزان بروز بدخیمی به دنبال درمان با GH افزایش نمی‌یابد اما از این هورمون نباید در بیماران مبتلا به سرطان استفاده نمود. رتینوپاتی پرولیفراتیو ممکن است به ندرت روی دهد. به نظر می‌رسد که درمان با GH موجب *افزایش* مرگ و میر بیماران به شدت بدحال می‌شود. نتایج بلندمدت درمان با GH در کودکی نامعلوم است. نتایج ابتدایی حاصله از مطالعه‌ی امنیت و فایده‌ی استفاده از GH در اروپا (SAGHE) متغیر هستند. میزان کلی بیشتر مرگ و میر (بیشتر به دلیل بیماری قلبی – عروقی) در بازوی فرانسوی مطالعه دیده شد، ولی در منطقه‌ی دیگر مطالعه هیچ ریسک بلندمدتی مشاهده نشد.

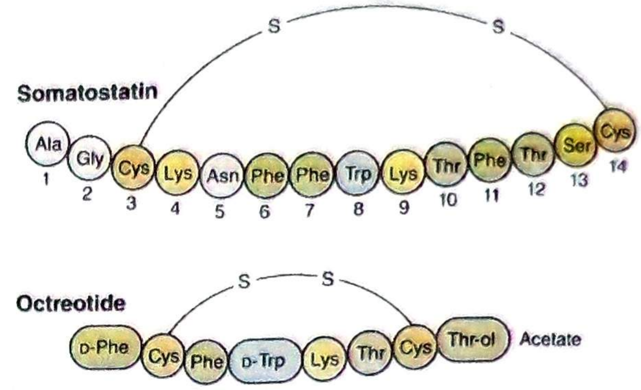
مکاسرمین

در تعداد کمی از کودکان مبتلا به نارسایی رشد، کمبود شدید IGF-1 به تجویز GH اگزوژن پاسخ نمی‌دهد. علل آن عبارتند از جهش گیرنده GH و مسیرهای پیام‌رسانی گیرنده و ایجاد آنتی‌بادی‌های خنثی کننده علیه GH و کمبود ژن IGF-1. در سال ۲۰۰۵، FDA استفاده از دو نوع IGF-1 نوترکیب انسانی (rhIGF-1) را در درمان کمبود شدید IGF-1 که به تجویز GH پاسخ نمی‌دهد مورد تأیید قرار داد. مکاسرمین و مکاسرمین رین فابات، مکاسرمین تنها کمپلکسی از IGF-1 نوترکیب انسانی (rhIGF-1) و در حالی که مکاسرمین رین فابات ترکیبی از rhIGF-1 و پروتئین – ۳ متصل به فاکتور رشد شبه‌انسولینی انسانی پروتئین بارز شده (rhIGFBP-3) می‌باشد وجود پروتئین باند شده برای حفظ نیمه عمر rhIGf-1 ضروری است. به طور طبیعی، بیش از اعظم IGF-1 در گردش، متصل به IGFbP-13 که تحت کنترل GH در کبد تولید می‌شود، می‌باشند. مکاسرمین رین فابات در حال حاضر در آمریکا وجود ندارد. مکاسرمین دوبار در روز به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود، دوز این دارو در شروع درمان، ۰/۰۸mg/kg – ۰/۰۴ است که هر هفته تا حداکثر ۰/۱۲mg/kg در روز افزایش می‌یابد.

مهم‌ترین عارضه جانبی مکاسرمین، هیپوگلیسمی است. برای پرهیز از وقوع هیپوگلیسمی، باید ۲۰ دقیقه قبل یا بعد از تجویز مکاسرمین غذا مصرف شود. برخی بیماران افزایش فشار داخل جمجمه، هیپرتروفی آدنوتونسیلار و افزایش بدون علامت آنزیم‌های کبدی را تجربه می‌کنند.

آنتاگونیست‌های هورمون رشد

نیاز به استفاده از آنتاگونیست‌های GH از تمایل سلول‌های ترشح کننده GH (سوماتوتروف‌ها) در هیپوفیز قدامی به تشکیل تومورهای مترشحه ناشی می‌شود. بیشترین شیوع آدنوم‌های هیپوفیز در افراد بزرگسال می‌باشد. در بزرگسالان، آدنوم‌های مترشحهٔ GH باعث **آکرومگالی** می‌شوند، مشخصه اکرومگالی عبارتست از رشد غیرطبیعی بافت غضروفی و استخوانی، و بسیاری از ارگان‌ها از جمله پوست، عضله، قلب، کبد و دستگاه گوارش. آکرومگالی عوارض بدی بر روی دستگاه‌های اسکلتی، عضلانی،



شکل ۲-۳۷. بالا: توالی اسیدهای آمینه سوماتواستاتین. پایین: توالی آنالوگ صناعی، اکتریوتید.

قلبی – عروقی، تنفسی، و متابولیک دارد. اگر آدنوم مترشحه GH قبل از بسته شدن اپی‌فیز استخوان‌های بلند ایجاد شود باعث بیماری نادری به نام **ژیگانتیسم** می‌شود. آدنوم‌های هیپوفیزی بزرگتر که مقادیر بیشتری GH تولید می‌کنند می‌توانند با اعمال فشار بر ساختمان‌های مغزی نزدیک، باعث اختلال بینایی و اختلال عملکرد دستگاه عصبی مرکزی شوند. آدنوم‌های مذکور ابتدا با جراحی ترانس اسفنوییدال درمان می‌شوند. درمان دارویی در صورتی استفاده می‌شود که افزایش ترشح GH بعد از جراحی باقی بماند. این مواد شامل آنالوگ‌های سوماتواستاتین و آگونیست‌های گیرنده‌ی دوپامین، که تولید GH را کم می‌کنند، و داروی جدید آنتاگونیست گیرنده‌ی GH یعنی **پگویزومانت**[1]، که جلوی GH را برای فعال‌سازی پیام‌رسانی می‌گیرد، هستند. پرتودرمانی برای بیمارانی که به جراحی و درمان دارویی پاسخ ندهند، استفاده می‌شود.

آنالوگ‌های سوماتواستاتین

سوماتواستاتین یک پپتید ۱۴ اسیدآمینه‌ای (شکل ۲-۳۷) است که از هیپوتالاموس، سایر قسمت‌های دستگاه عصبی مرکزی، پانکراس و سایر قسمت‌های دستگاه گوارش جدا می‌شود. این ماده عموماً به شکل یک فاکتور پاراکرین مهاری عمل کرده و آزادسازی GH، TSH، گلوکاگون، انسولین، و گاسترین را مهار می‌کند. سوماتواستاتین به سرعت از گردش خون پاک می‌شود و نیمه عمر ابتدایی آن ۳-۱ دقیقه است. به نظر می‌رسد که کلیه نقش مهمی را در متابولیسم و دفع آن داشته باشد.

استفاده درمانی از سوماتواستاتین به علت کوتاهی مدت اثر و تأثیرات متعدد آن بر روی شمار زیادی از سیستم‌های ترشحی، محدود می‌باشد. چندین آنالوگ طویل‌الاثر سوماتواستاتین که فعالیت بیولوژیک آن را حفظ کرده‌اند، ساخته شده‌اند. **اکتریوتید**، پرمصرف‌ترین سوماتواستاتین است (شکل ۲-۳۷). اکتریوتید در مهار هورمون رشد، ۴۵ بار قوی‌تر از سوماتواستاتین است ولی در کاهش ترشح انسولین فقط دو مرتبه قوی‌تر می‌باشد. به علت اثر کمتر بر روی سلول‌های B لوزالمعده، هیپرگلیسمی در طی درمان با آن کمتر دیده می‌شود. نیمه عمر حذف پلاسمایی اکتریوتید حدوداً ۸۰ دقیقه است که ۳۰ مرتبه بیشتر از نیمه عمر سوماتواستاتین است.

اکتریوتید در دوزهای ۲۰۰mcg-۵۰ هر ۸ ساعت از طریق زیرجلدی موجب کاهش علایم در برخی از تومورهایی که هورمون ترشح می‌کنند می‌گردد. از جمله در آکرومگالی؛ سندرم کارسینویید؛ گاسترینوما؛ گلوکاگونوما؛ انسولینوما، VIPoma، و تومور ترشح کننده‌ی ACTH. بقیه‌ی اندکاسیون‌های درمانی شامل اسهال – ترشحی، مرتبط با HIV، دیابتیک، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی – و هیپرتانسیون پورت هستند. سینتی‌گرافی گیرنده سوماتواستاتین با استفاده از اکتریوتید رادیواکتیو، در تعیین محل تومورهای مترشحه عصبی – درون‌ریز حاوی گیرنده‌های سوماتواستاتین مفید بوده است و پاسخ آنها را به درمان با اکتریوتید مشخص می‌کند. همچنین اکتریوتید برای مهار خونریزی از واریس‌هاری مری به کار می‌رود.

سوسپانسیون قابل تزریق اکتریوتید استات یک فرمولاسیون آهسته‌رهش است که در آن، اکتریوتید به مولکول‌های کروی متصل شده است. این ترکیب تنهااندک پس از این که نشان داده شد اکتریوتید کوتاه‌اثر قابل تحمل و مفید است، استفاده می‌شود. دارو را در فواصل ۴ هفته‌ای در عضلات گلوتئال دو طرف با دوز ۴۰mg-۱۰ تزریق می‌کنند.

عواض جانبی درمان عبارتند از: تهوع، استفراغ، کرامپ‌های شکمی، نفخ، و استئاتوره همراه با حرکات شدید روده‌ای. لجن صفراوی و سنگ‌های صفراوی پس از ۶ ماه در ۳۰-۲۰٪ بیماران دیده می‌شود. با این حال، میزان بروز سالانه سنگ‌های صفراوی علامت‌دار در حدود ۱٪ است. عوارض قلبی عبارتند از: برادیکاردی سینوسی (۲۵٪) و اختلالات هدایتی (۱۰٪). درد در محل تزریق شایع است (به ویژه در سوسپانسیون طویل‌الاثر). کمبود ویتامین B_{12} در درمان درازمدت با اکتریوتید مشاهده شده است.

لانرئوتید یک آنالوگ اکتاپپتیدی سوماتواستاتین و طویل‌الاثر است که در درمان آکرومگالی پذیرفته شده است. به نظر می‌رسد که لانرئوتید (همانند اکتریوتید) سطح GH را کاهش می‌دهد و غلظت IGF-1 را به حد طبیعی می‌رساند.

---

1. Pegvisomant

Pegvisomant

Pegvisomant یک آنتاگونیست گیرندهٔ GH است که جهت درمان آکرومگالی مفید می‌باشد. این دارو مشتق پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) از یک هورمون رشد جهش یافته (B2036) است. پگیلاسیون موجب کاهش سرعت پاکسازی آن شده و تأثیرگذاری کلی بالینی را بهبود می‌بخشد. همانند GH، Pegvisomant دو محل اتصال در گیرنده GH دارد اما، دارای میل ترکیبی بیشتری به یک ناحیه از گیرنده GH است اما میل ترکیبی آن برای دومین ناحیه اتصال کمتر می‌باشد. این امر مرحله‌ی اول (دیمریزه شدن گیرنده) را امکان‌پذیر می‌سازد اما تغییرات ساختمانی لازم جهت انتقال پیام را بلوک می‌نماید. هنگامی که Pegvisomant به بیماران مبتلا به آکرومگالی به صورت زیرجلدی و روزانه برای ۱۲ ماه یا بیشتر تجویز شد، سطوح سرمی IGF-1 در ۹۷٪ موارد به حد طبیعی تنزل کردند. Pegvisomant ترشح GH را مهار نمی‌کند و ممکن است منجر به افزایش سطح GH و رشد احتمالی آدنوم شود. هیچ مشکل جدی مشاهده نشد؛ با این وجود افزایش آنزیم‌های کبدی بدون نارسایی کبدی گزارش شده است.

گنادوتروپین‌ها (هورمون محرک فولیکول و هورمون محرک جسم زرد) و گنادوتروپین کوریونی انسانی

گنادوتروپین‌ها توسط یک نوع سلول هیپوفیزی به نام گنادوتروپ تولید می‌شوند که ۷ تا ۱۵ درصد سلول‌های هیپوفیز را تشکیل می‌دهند. این هورمون‌ها نقش مکمل را در فرآیند تولیدمثل ایفا می‌کنند. در زنان، نقش اصلی FSH، رشد فولیکول تخمدان است. برای تولید استروییدها به وجود هم FSH و هم LH نیاز می‌باشد. LH، در تخمدان، تولیداندروژن به استروژن را توسط سلول‌های تکا در مرحله فولیکولار سیکل قاعدگی تحریک می‌کند. در حالی که FSH تبدیل به‌اندروژن به استروژن را توسط سلول‌های گرانولوزا تحریک می‌کند. تولید استروژن و پروژسترون در فاز لوتئال سیکل قاعدگی عمدتاً تحت کنترل گنادوتروپین کوریونی انسانی (hCG) است. گنادوتروپین کوریونی انسانی یک پروتئین جفتی تقریباً مشابه LH است؛ تأثیر hCG از طریق گیرنده‌های LH میانجی‌گری می‌شود.

در مردان، FSH، تنظیم کنندهٔ اصلی تولید اسپرم است، در حالی که LH محرک اصلی تولید تستوسترون توسط سلول‌های لیدیگ می‌باشد. FSH با تحریک تولید پروتئین متصل شونده به‌اندروژن توسط سلول‌های سرتولی، به حفظ غلظت زیاداندروژن در مجاورت اسپرم در حال تشکیل، کمک می‌کند. FSH همچنین تبدیل تستوسترون به استروژن توسط سلول‌های سرتولی را تحریک می‌کند.

FSH، LH و hCG به صورت تجاری و در اشکال مختلف در دسترس می‌باشند. از آنها در موارد ناباروری به منظور تحریک تولید اسپرم در مردان و القای تخمک‌گذاری در زنان استفاده می‌شود. شایع‌ترین کاربرد بالینی تحریک بیش از حد ولی کنترل شدهٔ تخمک‌گذاری است که پایه و اساس تکنولوژی کمکی تولیدمثل نظیر لقاح خارجی رحمی (IVF) می‌باشد (ادامه مطلب).

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

هر سه هورمون FSH، LH، hCG هترودیمرهایی هستند که یک زنجیره α مشابه دارند، علاوه بر این زنجیرهٔ β آنها اختصاصی بودن گیرنده را ایجاد می‌کند. زنجیرهٔ β هورمون hCG و LH تقریباً مشابه هستند. و به جای هم استفاده می‌شوند تمام فرآورده‌های گنادوتروپینی از طریق زیرجلدی یا داخل عضلانی و معمولاً به صورت روزانه تجویز می‌شوند. نیمه عمر هر فراورده متفاوت است و بسته به روش تزریق از ۱۰ تا ۴۰ ساعت می‌باشد.

الف) منوتروپین‌ها

اولین گنادوتروپین تجاری از ادرار زنان یائسه استخراج شد، که حاوی FSH و LH بود. به این عصاره تخلیص شدهٔ FSH و LH، **منوتروپین**، یا گنادوتروپین یائسگی انسانی (hMG) می‌گویند. از اوایل دهه‌ی ۱۹۶۰ این موارد برای تحریک رشد فولیکول در زنان استفاده می‌شدند. تکنیک‌های استخراج اولیه بسیار ابتدایی بودند، و به حدود ۳۰ لیتر ادرار برای تولید مقدار کافی hMG برای یک دوره‌ی درمانی نیاز داشتند. همچنین این مواد اولیه با بقیه‌ی پروتئین‌ها آلوده می‌شدند؛ کمتر از ۵٪ پروتئین‌های موجود از لحاظ زیستی فعال بودند. نسبت فعالیت زیستی FSH – به – LH این مواد ۱:۱ بود. با پیشرفت خلوص، نیاز بود تا hCG برای حفظ این نسبت فعالیت اضافه شود.

ب) هورمون محرک فولیکول

سه شکل تخلیص شده از FSH در دسترس می‌باشد. urofollitropin که به آن uFSH نیز می‌گویند، یک فراوردهٔ تخلیص شدهٔ FSH انسانی است که از ادرار زنان یائسه استخراج می‌شو. در حقیقت تمام فعالیت LH از طریق شکلی از کروماتوگرافی با تمایل ایمنی immuno-affinity که از آنتی‌بادی‌های ضد hCG استفاده می‌کند، خارج شده است. دو شکل از FSH نوترکیب (rFSH) نیز در دسترس می‌باشند: **follitropin alfa** و **follitropin beta**. توالی اسیدهای آمینه این دو محصول، مشابه FSH انسانی است. این فراورده‌ها با یکدیگر و با urofollitropin از نظر ترکیب زنجیره‌های جانبی کربوهیدراتی تفاوت دارند. فراورده‌های rFSH نیمه عمر کوتاهترین نسبت به

فرآورده‌های مشتق از ادرار انسان دارند اما ترشح استروژن را حداقل به همان‌اندازه تحریک می‌کنند، و در برخی مطالعات، از قدرت بیشتری برخوردار هستند. در مقایسه با گنادوتروپین‌های حاصله از ادرار، فرآورده‌های rFSH، آلودگی پروتئینی کم‌تر، مقدار بسیار کمتر تغییر از هر سری ساخت به دیگری دارند و ممکن است واکنش بافتی موضعی کمتری ایجاد کنند. فراورده‌های rFSH از قیمت بسیار بالاتری برخوردار هستند.

پ) هورمون لوتئینیزه کننده

لوتروپین آلفا، LH نوترکیب انسانی در سال ۲۰۰۴ وارد بازار ایالات متحده شد و در سال ۲۰۱۲ از بازار جمع‌آوری شد. در صورت تجویز از راه زیرجلدی، نیمه عمری حدود ۱۰ ساعت دارد. تنها مورد مصرف لوتروپین که مورد تأیید قرار گرفته است، استفاده از آن در ترکیب با follitropin alfa به منظور تحریک رشد فولیکول در زنان نابارور است که شدیداً دچار کمبود کمبود LH هستند (کم‌تر از ۱/۲IU/L). همچنین لوتروپین آلفا به همراه فولیتروپین آلفا می‌تواند در زیرگروه‌های مشخصی از زنان نرموگنادوتروپ (مثلاً افراد با پاسخ ناکافی به مونوتراپی فولیتروپین آلفای قبلی) مفید باشد. این دارو برای استفاده با بقیه‌ی مواد حاوی FSH یا برای القاء تخمک‌گذاری تأیید نشده است.

ت) گنادوتروپین کوریونی انسانی

گنادوتروپین کوریونی انسانی توسط جفت انسان تولید و از طریق ادرار دفع می‌گردد و می‌توان آن را از طریق ادرار استخراج و تخلیص نمود. گنادوتروپین کوریونی انسانی یک گلیکوپروتئین است که از یک زنجیره آلفای حاوی ۹۲ اسیدآمینه مشابه زنجیره آلفای FSH، LH و TSH است و از یک زنجیرهٔ β حاوی ۱۴۵ اسیدآمینه تشکیل شده است که مشابه زنجیرهٔ بتای LH است. به جز، یک توالی انتهایی کربوکسیل حاوی ۳۰ اسیدآمینه، که در زنجیره بتای LH وجود ندارد. **کوریوگنادوتروپین آلفا** (rhCG) شکل نوترکیبی از hCG است. از آنجایی که rhCG از نظر فعالیت بیولوژیک، پایداری بیشتری دارد، به جای وزن، برحسب واحد فعالیت، بسته‌بندی و دوزاژ می‌شود. تمام گنادوتروپین‌های دیگر، از جمله rFSH، براساس واحد فعالیت، بسته‌بندی و دوزاژ می‌شوند. هم فراورده‌ای از hCG که از ادرار انسان تخلیص می‌شود و هم rhCG از راه زیرجلدی یا داخل عضلانی می‌شوند.

فارماکودینامیک

گنادوتروپین‌ها و hCG اثرات خود را از طریق گیرنده‌های متصل به پروتئین G اعمال می‌کنند. LH و FSH اثرات پیچیده‌ای بر بافت‌های تولیدمثل در هر دو جنس دارند. در زنان، در نتیجه تعامل پیچیده بین اثرات وابسته به غلظت گنادوتروپین‌ها، تداخل بین LH، FSH، و استروییدهای گنادی، و تأثیر سایر هورمون‌های تخمدان، اثرات مذکور در سیر سیکل قاعدگی تغییر می‌کنند. رشد طبیعی فولیکول، تخمک‌گذاری و حاملگی نیازمند هماهنگی بین ترشح LH و FSH در طی سیکل قاعدگی می‌باشد (شکل ۱-۴۰).

در طی ۸ هفته اول بارداری، پروژسترون و استروژن لازم برای حفظ بارداری، توسط جسم زرد تخمدان تولید می‌شود. در چند روز اول پس از تخمک‌گذاری، جسم زرد توسط LH مادر حفظ می‌گردد. اما، با کاهش غلظت LH مادر به دلیل افزایش غلظت پروژسترون و استروژن، حفظ جسم زرد بر عهده hCG تولید شده توسط سلول‌های سن‌سیشیوتروفوبلاست جفت است.

فارماکولوژی بالینی

الف) القای تخمک‌گذاری

از گنادوتروپین‌ها جهت القای تخمک‌گذاری در زنانی که به دلیل هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، چاقی، و علل دیگر قادر به تخمک‌گذاری نیستند استفاده می‌کنند. به دلیل قیمت بالای گنادوتروپین‌ها و نیاز به کنترل دقیق در طی تجویز آنها، عموماً از گنادوتروپین‌ها در زنانی استفاده می‌کنند که به سایر اشکال درمان (نظیر کلومیفن فصل ۴۰) پاسخ نداده‌اند. از گنادوتروپین جهت **تحریک بیش از حد ولی کنترل شده تخمدان** درروش‌های کمکی تولیدمثل نیز استفاده می‌شود. از تعدادی پروتکل جهت استفاده از گنادوتروپین‌ها در امر القای تخمک‌گذاری و تحریک بیش از حد ولی کنترل شده تخمک‌گذاری استفاده می‌شود. پروتکل‌های جدید به طور مستمر در حال تکامل هستند تا میزان موفقیت را بهبود بخشیده و از دو خطر عمده القای تخمک‌گذاری که چندقلوزایی و **سندرم تحریک بیش از حد تخمدان** (OHSS) هستند، جلوگیری شود.

اگرچه جزییات این پروتکل‌ها متفاوت است اما پایه و اساس تمام آنها فیزیولوژی پیچیده‌ای است که زیربنای سیکل قاعدگی طبیعی را تشکیل می‌دهد. القای تخمک‌گذاری، همانند سیکل قاعدگی شروع می‌شود مورد بحث قرار می‌گیرد (شکل ۳-۳۷). مدت زمان کوتاهی پس از آن (معمولاً در روز دوم)، تزریقات روزانه با یکی از فراورده‌های (urofollitropin ،hMG یا rFSH) FSH شروع شده و به مدت ۱۲-۸ روز ادامه می‌یابد. در زنان مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، رشد فولیکول نیازمند ترکیب FSH و LH می‌باشد، چون زنان مذکور سطح پایه LH را که برای تولید مقادیر کافی از استروژن و رشد طبیعی فولیکول مورد نیاز است تولید نمی‌کنند. دوز و طول مدت درمان با FSH به غلظت استرادیول سرم و ارزیابی سونوگرافیک رشد فولیکول تخمدان و ضخامت‌اندومتر بستگی دارد. هنگامی که از گنادوتروپین‌های اگزوژن برای تحریک رشد فولیکول

استفاده می‌شود، به دلیل تغییر سریع محیط هورمونی، خطر خیز زودرس LHاندوژن وجود دارد. برای جلوگیری از این امر، تقریباً همیشه گنادوتروپین‌ها را همراه با دارویی که اثرات GnRHاندوژن را مهار می‌کنند – یا تجویز مستمر یک آگونیست GnRH که سبب تنظیم کاهشی گیرنده‌های GnRH می‌شود، یا چند روز درمان با آنتاگونیست گیرنده GnRH (شکل ۳-۳۷).

با بلوغ مناسب فولیکول، تجویز FSH و آگونیست GnRH یا آنتاگونیست GnRH متوقف می‌گردد. روز بعد، hCG (IU ۱۰۰۰۰-۳۳۰۰) به صورت زیرپوستی جهت القای بلوغ نهایی فولیکول و در پروتکل‌های القای تخمک‌گذاری، تجویز می‌گردد. بعد از تجویز hCG تلقیح در القای تخم‌گذاری و برداشتن سلول تخم در تکنولوژی تولید مثل کمکی انجام می‌شود. از آنجایی که استفاده از آگونیست‌ها یا آنتاگونیست‌های GnRH در طی فاز فولیکولی القای تخمک‌گذاری، سبب سرکوب تولید LHاندوژن می‌شود، فراهم نمودن امکان حمایت هورمونی فاز لوتئال حائز اهمیت است. در مطالعات بالینی، پروژسترون اگزوژن، hCG، یا ترکیبی از آنها در حمایت کافی از فاز لوتئال مؤثر بوده است. اما، از آنجایی که استفاده از hCG برای حمایت از فاز لوتئال با خطر بیشتری از وقوع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان همراه است، لذا ترجیح می‌دهند از پروژسترون استفاده کنند.

ب) ناباروری مردان

اکثر علایم و نشانه‌های هیپوگنادیسم در مردان (تأخیر بلوغ، حفظ صفات ثانویه جنسی پس از بلوغ) را می‌توان به خوبی با تجویزاندروژن اگزوژن درمان نمود؛ اما درمان ناباروری در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم نیاز به فعالیت هم FSH و هم LH دارد. تا چند سال پیش، درمان مرسوم عبارت بود از درمان اولیه به مدت ۱۲-۸ هفته با تزریق hCG ۱۰۰۰-۲۵۰۰IU چند بار در هفته. پس از مرحله اولیه، hMG با دوز ۷۵-۱۵۰IU سه بار در هفته تجویز می‌شود. در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، ۶-۴ ماه طول می‌کشد تا چنین درمانی سبب ظهور اسپرم در مایع منی در ۹۰٪ بیماران شود، ولی اغلب به‌اندازه‌ی طبیعی نیست، حتی اگر حاملگی به طور خودبه‌خودی اتفاق نیفتد، تعداد اسپرم اغلب کافی است تا باروری با تلقیح با منی بیمار (تلقیح داخل رحمی) یا با کمک تکنیک‌های بارویو کمکی مثل باروری داخل آزمایشگاه (IVF) با یا بدون تزریق اسپرم درون سیتوپلاسم (ICSI) انجام شود. در این روش، یک اسپرم به صورت مستقیم به داخل یک تخمک رسیده که پس از تحریک بیش از حد ولی کنترل شده زن مرد نابارور به دست آمده است تزریق می‌گردد. با ظهور روش ICSI، حداقل آستانه اسپرماتوژنز لازم برای بارداری به شدت کاهش یافته است.

پ) موارد استفاده قبلی

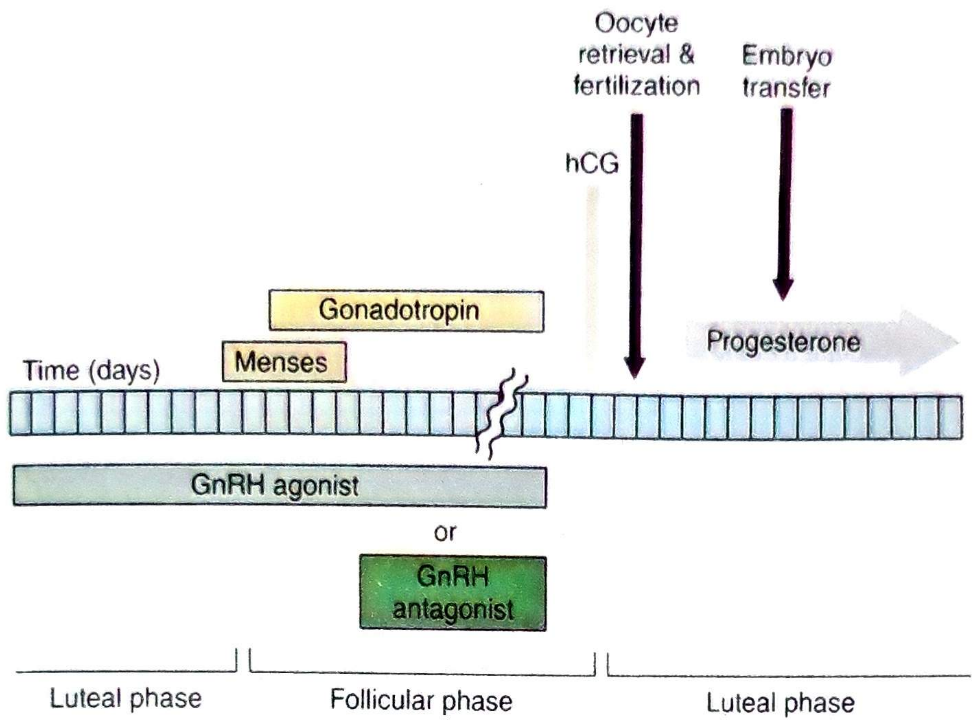
گونادوتروپین کوریونی جهت درمان کریپتورکیدیسم قبل بلوغ مورد تأیید است. پسرهای سن قبل از بلوغ، با فرم تزریقی داخل عضلانی HCG برای ۲ تا ۶ هفته درمان می‌شوند. با این وجود، این روش بالینی دیگر مورد حمایت نیست زیرا اثربخشی طولانی‌مدت آن در درمان کریپتورکیدیسم (۲۰٪~) در مقایسه با اثرات درازمدت جراحی (>۹۵٪) بسیار کمتر است و از طرفی این نگرانی وجود دارد که درمان با HCG در ابتدای کودکی اثر منفی بر سلول ژرم دارد و ریسک بلوغ زودرس را افزایش می‌دهد.

در آمریکا، گونادوتروپین کوریونی جهت کاهش وزن با احتیاط زیادی مصرف می‌گردد. استفاده از hCG به همراه محدودیت کالری جهت کاهش وزن در مقاله‌ای در دهه ۱۹۵۰ مطرح شد که اظهار می‌کرد، HCG به طور انتخابی ذخایر چربی را حرکت می‌دهد. این روش امروزه نیز کاربرد دارد، با وجود این که شواهد مطالعات کنترل شده با دارونما نشان می‌دهد که HCG باعث کاهش وزن بیشتر از کاهش وزن مرتبط با محدودیت کالری به تنهایی نمی‌گردد.

سمیت و موارد منع مصرف

در زنانی که تحت درمان با گنادوتروپین‌ها و hCG هستند، دو عارضه بسیار شایع عبارتند از **سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و چندقلوزایی**. تحریک بیش از حد تخمدان در طی القای تخمک‌گذاری اغلب منجر به بزرگی بدون عارضه تخمدان می‌شود که معمولاً خودبه‌خود برطرف می‌گردد. با این حال OHSS ممکن است اتفاق بیفتد و می‌تواند با بزرگی تخمدان، تخلیه‌ی داخل عروقی، آسیت، اختلال کبدی، ادم ریوی، عدم تعادل الکترولیتی، و وقایع ترومبوآمبولیک همراه باشد. هر چند OHSS اغلب خودمحدود است، و به طور خودبه‌خود بعد از چند روز بهبود می‌یابد، بیماری شدید ممکن است نیاز به بستری و مراقبت شدید داشته باشد. تحریک بلوغ نهایی اووسیت با hCG خطر القاء OHSS را همراه دارد. آگونیست-های GhRH هم می‌توانند منجر به القای بلوغ نهایی اووسیت با رهاسازی ذخیره‌های گنادوتروپین از هیپوفیز شوند و به عنوان جایگزین hCG استفاده شدند. استفاده از آگونیست GnRH شدیداً خطر OHSS را به خاطر نیمه‌ی عمر کم افزایشی ناگهانی‌اندوژن LH ناشی از آگونیست GnRH، کم می‌کنند.

هنگامی که از روش القای تخمک‌گذاری و تکنولوژی‌های کمکی تولیدمثل استفاده می‌شود، احتمال وقوع چندقلوزایی به شدت افزایش می‌یابد. تخمین می‌زنند در روش القای تخمک‌گذاری خطر چندقلوزایی ٪۱۰-۵ است، در حالی که درصد وقوع چندقلوزایی در جمعیت عمومی نزدیک به ۱٪ است. چندقلوزایی با



شکل ۳-۳۷. تحریک بیش از حد ولی کنترل شده تخمدان در آماده‌سازی جهت تکنولوژی کمکی تولیدمثل نظیر IVF. مرحله فولیکولار: رشد فولیکول با تزریق گنادوتروپین تحریک می‌شود. این امر که در حدود ۲ روز پس از شروع قاعدگی شروع می‌شود. هنگامی که فولیکول‌ها آماده هستند (این آمادگی توسط اندازه‌گیری غلظت استروژن سرم واندازه گیری‌اندازه فولیکول توسط سونوگرافی ارزیابی می‌شود). بلوغ نهایی تخمک با تزریق hCG القا می‌گردد. مرحلهٔ لوتئال: مدت کوتاهی پس از آن، تخمک‌ها گرفته شده و در محیط آزمایشگاه بارور می‌شوند. مرحله لوتئال فرد گیرنده تخمک با تزریق پروژسترون حمایت و پشتیبانی می‌شود. برای جلوگیری از خیز زودرس هورمون محرک جسم زرد، ترشح گنادوتروپین‌اندوژن در طی مرحله فولیکولار با یک آگونیست GnRH یا یک آنتاگونیست GnRH یا یک آنتاگونیست GnRH مهار می‌گردد. در اکثر پروتکل‌ها، آگونیست GnRH در وسط مرحله لوتئال تجویز می‌گردد.

افزایش خطر عوارضی نظیر دیابت حاملگی، پره‌اکلامپسی و زایمان زودرس همراه است. در IVF، خطر چندقلوزایی عمدتاً بستگی دارد به تعداد جنین‌هایی که به فرد گیرنده منتقل می‌گردند. اخیراً تمایل شدیدی به سمت انتقال تعداد کمتری جنین وجود دارد.

سایر عوارض جانبی درمان با گنادوتروپین‌ها عبارتند از: سردرد، افسردگی، ادم، بلوغ زودرس، و (به ندرت) تولید آنتی‌بادی ضد hCG. در مردان تحت درمان با گنادوتروپین‌ها، خطر ژینکوماستی مستقیماً با سطح تستوسترونی که در پاسخ به درمان تولید شده است در ارتباط می‌باشد.

هورمون آزادکننده گنادوتروپین و آنالوگ‌های آن

هورمون آزادکننده گنادوتروپین توسط نورون‌های هیپوتالاموس ترشح می‌شود. سپس با عبور از شبکه وریدی پورت به هیپوفیز قدامی رسیده و در آنجا به گیرنده‌های متصل به پروتئین G بر روی غشای پلاسمایی سلول‌های گنادوتروپین متصل می‌شود. ترشح *ضربانی* GnRH برای تحریک سلول گنادوتروپ و تولید و آزادسازی LH و FSH ضروری است.

تجویز **غیرضربانی** و پایدار GnRH یا آنالوگ‌های GnRH سبب مهار آزادسازی FSH و LH از هیپوفیز مردان و زنان مبتلا شده و در نتیجه باعث هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک می‌گردد. از آگونیست‌های GnRH برای سرکوب غدد جنسی در مردان مبتلا به سرطان پروستات یا کودکان مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی استفاده می‌شود. ضمناً از آگونیست‌های GnRH در زنانی که در آنها از تکنولوژی‌های کمکی تولیدمثلی استفاده می‌شود یا در زنان مبتلا به مشکلات ژینوکولوژیک که از سرکوب تخمدان سود می‌برند استفاده می‌کنند.

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

الف)ساختمان شیمیایی

GnRH دکاپپتیدی است که در تمام پستانداران یافت می‌شود. **گنادورلین**، نمک استات GnRH صناعی انسان است. جابجایی آمینواسیدها در موقعیت ۶ یا جایگزینی گلیسین - آمید در انتهای

C، آگونیست‌های صناعی را ایجاد می‌کند. هر دوی این تغییرات، سبب قدرت بیشتر و طول اثر بیشتر در مقایسه با GnRH و گنادورلین می‌شوند. آنالوگ‌های صناعی آن عبارتند از goserelin، buserelin، histrelin، Leuprolide، nafarelin و triptorelin.

ب) فارماکوکینتیک

گنادورلین را می‌توان به صورت وریدی یا زیرجلدی تجویز نمود. آنالوگ‌های GnRH را می‌توان به صورت زیرجلدی، داخل عضلانی، از طریق اسپری بینی (نافارالین)، یا کاشت زیرجلدی تجویز نمود. نیمه‌عمر گنادورلین داخل وریدی، ۴ دقیقه است و نیمه‌عمر آنالوگ‌های GnRH زیرجلدی یا داخل بینی تقریباً ۳ ساعت می‌باشد. طول مدت زمان استفاده از آگونیست‌های GnRH از چند روز برای القای تخمک‌گذاری تا چند سال برای درمان سرطان متاستاتیک پروستات متغیر است. بنابراین، فراورده‌هایی به وجود آمده‌اند که طول مدت زمان اثر آنها از چند ساعت (در تجویز روزانه) تا ۱، ۴، ۶ یا ۱۲ ماه (در شکل دپو) می‌باشد.

فارماکودینامیک

اثرات فیزیولوژیک GnRH روابط دوز - پاسخ پیچیده‌ای را نشان می‌دهند که از دوره جنینی تا انتهای دوران بلوغ به صورت چشمگیر تغییر می‌کنند. با در نظر گرفتن نقش فیزیولوژیک پیچیده GnRH در تولیدمثل طبیعی به ویژه در تولیدمثل زنان، این امر تعجب‌آور نمی‌باشد. آزادشدن GnRH به صورت ضربانی بوده و مسئول تحریک تولید LH و FSH در طی دوران جنینی و نوزادی می‌باشد، اما، از ۲ سالگی تا شروع دوران بلوغ، ترشح GnRH کاهش یافته و همزمان هیپوفیز حساسیت بسیار کمی به GnRH تولید شده نشان می‌دهد. درست قبل از بلوغ، مقدار GnRH آزادشده افزایش می‌یابد. این امر تا حدودی ناشی از تأثیر افزایش غلظت استروییدی غدد جنسی می‌باشد. در زنان، چند ماه تا یک سال طول می‌کشد تا سیستم هیپوتالاموس - هیپوفیز باعث خیز LH و تخمک‌گذاری شوند. در انتهای دوران بلوغ، این سیستم به خوبی مستقر می‌شود به گونه‌ای که سیکل‌های قاعدگی در فواصل نسبتاً ثابتی روی می‌دهند. دامنه و فرکانس ضربانات GnRH نیز در سیکل قاعدگی از یک الگوی منظم برخوردار هستند. به طوری که بیشترین افزایش GnRH در طی فاز لوتئال و بیشترین فرکانس ضربان‌سازی در اواخر فاز فولیکولار اتفاق می‌افتد. کاهش تعداد ضربانات به نفع ترشح LH می‌باشند. استروییدهای جنسی و نیز هورمون‌های پپتیدی اکتیوین، اینهیبین و فولیستاتین، اثرات تعدیل‌کننده پیچیده‌ای بر پاسخ گنادوتروپین به GnRH دارند.

در موارد استفاده فارماکولوژیک از GnRH و آنالوگ‌های آن، تجویز وریدی و ضربان‌دار گنادورلین هر ۴-۱ ساعت یکبار سبب تحریک LH و FSH می‌شود. تجویز مستمر گنادورلین یا آنالوگ‌های طولانی‌اثر آن سبب تولید یک پاسخ دومرحله‌ای می‌شود. در طی ۱۰-۷ روز اول، یک اثر آگونیستی ایجاد می‌شود که باعث افزایش غلظت هورمون‌های جنسی در مردان و زنان می‌شود. به این مرحله اولیه، مرحله *شعله‌ورشدن* می‌گویند. پس از این مرحله، ادامه حضور GnRH تأثیر مهاری غلظت گنادوتروپین‌ها و استروییدهای جنسی کاهش می‌یابد. (مثلاً حالت هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم) علت این تأثیر مهاری، ترکیب تنظیم کاهشی گیرنده و تغییر مسیرهای سیگنال‌دهی هستند که توسط GnRH فعال می‌شوند.

فارماکولوژی بالینی

گهگاه از آگونیست‌های GnRH برای تحریک تولید گنادوتروپین‌ها استفاده می‌شود. استفاده از آنها جهت سرکوب آزادسازی گنادوتروپین‌ها بسیار شایع است.

الف) تحریک

۱. ناباروری در زنان - در عصر حاضر که دسترسی به گنادوتروپین‌ها و تکنولوژی کمکی تولیدمثل گسترش یافته است، از تجویز ضربان‌دار GnRH برای درمان ناباروری کمتر استفاده می‌شود. اگرچه GnRH ضربان‌دار کمتر از گنادوتروپین‌ها باعث چندقلوزایی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان می‌شود، اما ناراحتی و هزینه استفاده مستمر از پمپ داخل وریدی و مشکلاتی که در به دست آوردن GnRH ذاتی (گنادورلین) می‌باشد، سد راه استفاده از GnRH ضربان‌دار می‌باشند. در صورت استفاده از این روش، یک پمپ قابل حمل و برنامه‌ریزی شده و یک لوله داخل وریدی، هر ۹۰ دقیقه یک بار ضربانات گنادورلین را به بیمار می‌رسانند.

از گنادورلین یا آگونیست GnRH می‌توان جهت تشدید خیز LH و تخمک‌گذاری در زنان ناباروری که تحت القای تخمک‌گذاری با گنادوتروپین‌ها هستند استفاده کرد. به طور سنتی، از hCG جهت تشدید تخمک‌گذاری در این شرایط استفاده می‌شود. اما، شواهدی وجود دارد که گنادورلین یا آگونیست GnRH کمتر از hCG باعث سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) می‌شوند.

۲. ناباروری در مردان - امکان استفاده از گنادورلین ضربان‌دار جهت باروری در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک هیپوتالامیک وجود دارد. یک پمپ قابل حمل، گنادورلین را هر ۹۰ دقیقه یک بار به صورت داخل وریدی انفوزیون می‌نماید. سطوح تستوسترون سرم و آنالیز مایع منی باید به طور منظم انجام شود. قبل از دستیابی به

تعداد قابل ملاحظه‌ای اسپرم، حداقل باید ۶-۳ ماه درمان انجام شود. همان‌طور که در بالا گفته شد، درمان هیپوگونادوتروپیک هیپوگنادیسم به طور شایع‌تر توسط hMG و hCG یا انواع و ترکیب آنها انجام می‌شود.

۳. تشخیص پاسخ‌دهی به LH - استفاده از GnRH جهت تعیین این که آیا تأخیر بلوغ یک نوجوان قبلاً به هیپوگنادویسم ناشی از تأخیر سرشتی است یا هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، مفید می‌باشد. پاسخ LH (اما نه پاسخ FSH) به یک دوز منفرد از GnRH می‌تواند دو بیماری فوق را افتراق دهد. اما، در پاسخ LH بین دو گروه می‌تواند هم‌پوشانی منفرد چشم‌گیری وجود داشته باشد. سطوح LH سرم قبل از تزریق و در زمان‌های متغیر بعد از دوز یکجای وریدی یا زیرجلدی GnRHاندازه‌گیری می‌شود. افزایش سطح LH همراه با یک اوج که بیش از 5-8mIU/mL است، طبیعی بوده و به نفع بلوغ زودرس است. پاسخ مختل LH به نفع هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ناشی از بیماری هیپوفیز یا هیپوتالاموس است. اما تأخیر سرشتی در بلوغ را رد نمی‌کند.

ب) سرکوب تولید گنادوتروپین

۱. تحریک بیش از حد ولی کنترل شده تخمدان - در این حالت که چند تخمک رسیده را برای تکنولوژی‌های کمکی تولیدمثل نظیر IVF فراهم می‌کند، سرکوب خیز LHاندوژن که می‌تواند به طور زودرس تخمک‌گذاری را تحریک کند، حیاتی می‌باشد. با تزریق روزانه لوپرامید زیرجلدی یا استفاده روزانه از اسپری بینی نافارالین می‌توان به این هدف دست پیدا کرد. در مورد لوپرامید زیرجلدی یا استفاده روزانه از اسپری بینی نافارالین می‌توان به این هدف دست پیدا کرد. در مورد لوپرامید، درمان با دوز 1mg روزانه به مدت ۱۰ روز یا تا زمانی که قاعدگی رخ دهد شروع می‌شود. در این هنگام، دوز به 0/5mg در روز کاهش داده می‌شود تا hCG تجویز شود (شکل ۳-۳۷). در مورد نافارلین، دوز دارو در شروع درمان معمولاً 400mcg دوبار در روز است که با وقوع قاعدگی به 200mcg کاهش داده می‌شود.

۲. اندومتریوزیس -اندومتریوزیس سندرمی است مشتمل بر شکم درد دوره‌ای در زنان سنین قبل از یائسگی که ناشی از وجود بافت شبه‌اندومتریوم حساس به استروژن، در خارج از رحم است. اغلب دردِاندومتریوزیس با از بین رفتن تغییر دوره‌ای در غلظت استروژن و پروژسترون که بخشی از سیکل قاعدگی طبیعی هستند، کاهش می‌یابد. سرکوب تخمدان با استفاده از درمان مستمر با آگونیست GnRH به شدت غلظت استروژن و پروژسترون را کاهش داده و مانع تغییرات دوره‌ای می‌شود. طول مدت درمان توصیه شده با آگونیست GnRH به ۶ ماه محدود می‌شود زیرا سرکوب تخمدان بیشتر از این مدت می‌تواند باعث کاهش تراکم استخوان شود. هنگامی که کاهش درد ناشی از درمان با یک آگونیست GnRH برای بیش از ۶ ماه ادامه پیدا کند، اضافه کردن درمان کمکی (استروژن یا پروژستین‌ها) از دست رفتن ماده‌ی معدنی ناشی از آگونیست GnRH را کاهش می‌دهد یا حذف می‌کند و علایم را بدون افزایش درد کاهش می‌دهد. لوپرولید و گوسرلین به صورت فراورده‌های دپو که فعالیت آگونیست GnRH را به صورت مستمر به مدت ۱ تا ۳ ماه فراهم می‌کنند، تجویز می‌شوند. نافارلین به صورت اسپری بینی با دوز 0/2mg در هر اسپری و دوبار در روز تجویز می‌شود.

۳. لیومیوم رحم (فیبرویید رحمی) - لیومیوم رحم یک توده فیبری خوش‌خیم و حساس به استروژن رحم است که می‌تواند باعث منوراژی همراه با کم‌خونی و درد لگنی شود. درمان با آگونیست GnRH به مدت ۶-۳ ماه،اندازه این تومور را کاهش داده و در صورتی که این درمان با دادن آهن مکمل ترکیب گردد، سبب بهبود کم‌خونی می‌شود. تأثیرات آگونیست‌های GnRH موقتی هستند، و چند ماه بعد از قطع درمان، لیومیوم-ها به تدریج شروع به رشد به‌اندازه‌ی قبلی می‌کنند. آگونیست-های GnRH به طور گسترده برای درمان پیش از جراحی لیومیوم‌های رحمی، هم برای میومکتومی و هم هیسترکتومی استفاده می‌شده‌اند. نشان داده شده است که آگونیست‌های GnRH وقتی ۳ ماه قبل از جراحی داده شوند، پارامترهای خونی را بهبود می‌دهند، مدت بستری را کم می‌کنند و خون-ریزی، زمان جراحی، درد بعد از عمل را کاهش می‌دهند.

۴. سرطان پروستات - درمان ضدآندروژن، درمان طبی اصلی برای سرطان پروستات است. ترکیب داروی ضدآندروژن با درمان مستمر توسط یک آگونیست GnRH و یک آنتاگونیست گیرنده‌اندروژن در کاهش غلظت تستوسترون سرم تأثیری به‌اندازهٔ برداشتن بیضه‌ها از طریق جراحی دارد. استفاده از لوپرولید، گوسرلین، هیسترلین، بوسرلین و تریپتورلین بدین منظور مورد تأیید قرار گرفته است. فرمولاسیون ارجح استفاده از یکی از اشکال طویل‌الاثری است که ۱، ۳، ۴، ۶ یا ۱۲ ماه درمان با داروی فعال را فراهم می‌نماید در طی ۱۰-۷ روز اول درمان با آنالوگ GnRH، سطح تستوسترون سرم به دلیل اثر آگونیستی دارو افزایش می‌یابد، این حالت می‌تواند درد بیماران مبتلا به متاستازهای استخوانی، رشد تومور و علایم نورولوژیک را در بیماران مبتلا به متاستاز به مهره تشدید کند. ضمناً می‌تواند به طور موقت علایم انسداد ادراری را بدتر کند. می‌توان با تجویز همزمان یا یکی از آنتاگونیست‌های

گیرنده‌اندروژن (فلوتامید، بیکالوتامید، یا نیلوتامید) از شعله‌ورشدن تومور جلوگیری کرد (فصل ۴۰). در عرض ۲ هفته، سطوح تستوسترون سرم به حالت هیپوگنادی تنزل می‌کند.

۵. بلوغ زودرس مرکزی – تجویز مستمر آگونیست GnRH در درمان بلوغ زودرس مرکزی (شروع صفات ثانویه جنسی قبل از ۸–۷ سالگی در دختران یا قبل از ۹ سالگی در پسران)اندیکاسیون دارد. قبل از تجویز آگونیست GnRH باید با نشان دادن پاسخ بلوغی گنادوتروپین به GnRH یا یک «دوز آزمایشی» آنالوگ GnRH، و وجود بلوغ زودرس مرکزی را تأیید نمود. درمان به طور معمول در کودکی باید انجام شود که در صورت عدم درمان قدش بسیار متفاوت با آنچه باید باشد خواهد شد (همان‌طور که با سن استخوانی بالا نشان داده می‌شود) یا در افرادی که ایجاد بلوغ ثانویه به خصوصیات جنسی یا منس باعث نگرانی و مشکلات احساسی خواهد شد. در حالی که شایع‌ترین علت بلوغ زودرس ایدیوپاتیک است، مهم است تا سایر پاتولوژی‌های CNS را به کمک MRI ناحیه هیپوتالاموس – هیپوفیز رد کرد.

درمان به صورت معمول ماهانه با تزریق عضلانی دپو (لوپرولاید استات) یا با کاشت سالانه هیسترین استات صورت می‌گیرد. رژیم‌های روزانه زیرجلدی و اسپری‌های روزانه بینی که آگونیست GnRH هستند، در دسترس می‌باشند، ولی به دلیل پذیرش ضعیف توصیه نمی‌شوند. درمان با آگونیستGnRH معمولاً تا زمانی ادامه می‌یابد که قد فرد به حد قابل قبول قد بزرگسالی و تکامل بلوغی به حد همسالان وی برسد. درمان با آگونیست GnRH معمولاً تا ۱۱ سالگی در زنان و ۱۲ سالگی در مردان ادامه می‌یابد.

۶. سایر مصارف بالینی – سایر مصارف بالینی که در آن برای سرکوب غدد جنسی از درمان مستمر با آگونیست GnRH استفاده می‌شود عبارتند از سرطان پیشرفته پستان و تخمدان. مطالعات اخیر منتشر شده توصیه به استفاده مداوم از آگونیست GnRH در بلوغ زودهنگام دوجنسه‌ها جهت مهار بلوغ‌اندوژن قبل از درمان با هورمون‌های گنادی جنس دیگر می‌کنند.

سمیت

گنادورلین می‌تواند باعث سردرد، سبکی سر، تهوع، و برافروختگی شود. اغلب در محل تزریق زیرجلدی، تورم موضعی ایجاد می‌گردد. درماتیت ناشی از ازدیاد حساسیت ژنرالیزه بعد از تزریق طولانی‌مدت زیرجلدی روی می‌دهد. واکنش‌های نادر ازدیاد حساسیت حاد عبارتند از اسپاسم برونش و آنافیلاکسی، آپوپلکسی ناگهانی هیپوفیز و کوری به دنبال تجویز GnRH در بیماران مبتلا به تومور هیپوفیزی ترشح کننده گنادوتروپین، گزارش شده است.

درمان مستمر زنان با آنالوگ GnRH (لوپرولید، نافارلین، گوسرلین) باعث علایم معمول یائسگی همچون برافروختگی، تعریق، و سردرد می‌شود. افسردگی، کاهش میل جنسی، درد ژنرالیزه، خشکی واژن، و آتروفی پستان نیز ممکن است روی دهند. کیست‌های تخمدان ممکن است در عرض ماه اول درمان معمولاً به علت اثرات افزایشی در ترشح گنادوتروپین ایجاد شوند و معمولاً پس از ۶ هفته برطرف می‌شوند. کاهش تراک استخوان و پوکی استخوان ممکن است با درمان طولانی مدت ایجاد شوند، لذا بیماران باید قبل از تکرار دوره درمان با استفاده از دانسیتومتری استخوان کنترل شوند. بسته به نوع بیماری که تحت درمان با آگونیست GnRH قرار گرفته است، ممکن است بتوان علایم و نشانه‌های وضعیت هیپواستروژنیک را بدون کاهش کارایی بالینی آن و با اضافه کردن دوز کمی از پروژستین به تنهایی یا به همراه دوز پایین استروژن از بین برد. ممنوعیت‌های استفاده از آگونیست‌های GnRH در زنان عبارتند از بارداری و شیردهی.

در مردانی که تحت درمان مستمر با آگونیست GnRH هستند، عوارض جانبی درمان عبارتند از: برافروختگی و تعریق، ادم، ژینکوماستی، کاهش میل جنسی، کاهش هماتوکریت، کاهش تراکم استخوانی، آستنی، و واکنش‌های محل تزریق. درمان کودکان با آنالوگ GnRH معمولاً به خوبی تحمل می‌شود. اما، تشدید موقت بلوغ زودرس ممکن است در طی چند هفته اول درمان روی دهد. اسپری بینی نافارلین ممکن است سبب بدتر شدن سینوزیت شود.

آنتاگونیست‌های گیرندهٔ GnRH

چهار دکاپپتید صناعی که به صورت آنتاگونیست‌های رقابتی گیرنده‌های GnRH عمل می‌کنند، برای استفاده بالینی در دسترس هستند. **گانیرلیکس**، **سترورلیکس**، **آبارلیکس** و **دگارلیکس** ترشح LH و FSH را با یک شیوهٔ وابسته به دوز مهار می‌کنند. گانیرلیکس و سترورلیکس برای تحریک شدید و کنترل شده تخمدان به کار می‌روند، در حالی که دگارلیکس و آبارلیکس در مردان مبتلا به سرطان پیشرفتهٔ پروستات تجویز می‌شوند.

فارماکوکینتیک

Ganirelix و Cetrorelix پس از تزریق زیرجلدی به سرعت جذب می‌شوند. تجویز ۰/۲۵mg در روز اثر آنتاگونیستی GnRH را حفظ می‌کند. در روش دیگر، یک دوز منفرد از Cetrorelix به مقدار ۳mg سبب سرکوب ترشح LH به مدت ۹۶ ساعت می‌شود. degarelix در ابتدا به صورت دو تزریق زیرجلدی با دوز ۲۴۰mg داده می‌شود. دوز نگهدارنده تزریق زیرجلدی ۸۰mg هر ۲۸ روز یک بار است.

فارماکولوژی بالینی

الف) مهار تولید گنادوتروپین‌ها

استفاده از آنتاگونیست‌های GnRH در جلوگیری از خیز LH در طی تحریک بیش از حد ولی کنترل شده تخمدان مورد تأیید قرار گرفته است. استفاده از آنها نسبت به درمان مستمر با آگونیست GnRH از مزایای متعددی برخوردار است. از آنجایی که باعث ایجاد یک اثر آنتاگونیستی فوری می‌شوند، می‌توان استفاده از آنها را تا روز ۸-۶ سیکل IVF به تأخیرانداخت (شکل ۳-۳۷) و بنابراین طول مدت درمان کوتاه‌تر است. ضمناً به نظر می‌رسد آنها تأثیر منفی کمتری بر پاسخ تخمدان به تحریک گنادوتروپین داشته باشند و در نتیجه کل طول مدت درمان و دوز گنادوتروپین کاهش می‌یابد. از طرف دیگر، از آنجایی که اثرات آنتاگونیستی بعد از قطع درمان، سریع‌تر از بین می‌رود، پذیرش درمان از طرف بیمار اهمیت حیاتی دارد. آنتاگونیست‌ها نسبت به آگونیست‌ها سرکوب کامل‌تر گنادوتروپین را ایجاد می‌کنند. این نگرانی وجود دارد که سرکوب LH ممکن است در صورت استفاده از شکل نوترکیب یا تخلیص شده FSH در طی مرحله فولیکولار سیکل IVF، مانع رشد فولیکول شود. مطالعات بالینی میزان کمتری از بارداری را در سیکل‌های IVF که از درمان آنتاگونیست‌های GnRH استفاده کرده‌اند در مقایسه با آگونیست‌های GnRH نشان می‌دهند.

ب) سرطان پیشرفته پروستات

دگارلیکس و آبارلیکس جهت درمان سرطان پروستات پیشرفته علامت‌دار مورد تأیید است. این آنتاگونیست GnRH غلظت گنادوتروپین‌ها واندروژن‌ها را سریع‌تر از آگونیست‌های GnRH کاهش می‌دهد و از افزایش ناگهانی تستسترون در درمان با آگونیست GnRH جلوگیری می‌کند.

سمیت

گانیرلیکس و سترورلیکس در پی تجویز برای تحریک شدید و کنترل شدهٔ تخمدان، به خوبی تحمل می‌شوند. شایع‌ترین عوارض جانبی، تهوع و سردرد هستند. در درمان مردان مبتلا به سرطان پروستات، دگارلیکس می‌تواند واکنش محل تزریق و افزایش آنزیم‌های کبدی را ایجاد کند. مانند درمان مداوم با آگونیست GnRH، دگارلیکس منجر به علام و نشانه‌های کمبودآندروژن شامل گرگرفتگی و افزایش وزن می‌گردد.

پرولاکتین

پرولاکتین یک هورمون پپتیدی با ۱۹۸ اسیدآمینه است که در هیپوفیز قدامی تولید می‌شود. ساختمان پرولاکتین شبیه GH است. پرولاکتین هورمون اصلی مسئول شیردهی است. تولید شیر توسط پرولاکتین زمانی تحریک می‌گردد که سطوح مناسبی از استروژن، پروژستین‌ها، کورتیکواستروییدها، و انسولین در گردن خون وجود داشته باشند. کمبود پرولاکتین که می‌تواند در موارد نادری از کمبود هورمون‌های هیپوفیز روی دهد، با عدم توانایی شیردهی یا اختلال در فاز لوتئال تظاهر می‌یابد. هیچ فراورده‌ای از پرولاکتین برای استفاده در بیماران مبتلا به کمبود پرولاکتین وجود ندارد.

در قطع ساقهٔ هیپوفیز ناشی از جراحی یا ضربه به سر، فشار به ساقه ناشی از یک تودهٔ حفره‌ای، یا در موارد نادری از تخریب هیپوتالاموس، ممکن است سطح پرولاکتین به دلیل اختلال در انتقال دوپامین (هورمون مهارکننده پرولاکتین) به هیپوفیز افزایش یابد. اما، با شیوع بیشتر، پرولاکتین در نتیجه آدنوم‌های ترشح کننده پرولاکتین افزایش می‌یابد. به علاوه، تعدادی از داروها باعث افزایش سطح پرولاکتین می‌شوند. این داروها شامل داروهای ضدسایکوز و داروهای مربوط به تحرک لوله‌ی گوارشی که آنتاگونیست‌های شناخته شده‌ی گیرندهٔ دوپامین هستند، استروژن‌ها و اپیوئیدها هستند. هیپرپرولاکتینمی باعث هیپوگنادیسم می‌شود، که در زنان قبل از یائسگی به شکل نازایی، اولیگومنوره یا آمنوره یا گالاکتوره و در مردان به از دست رفتن میل جنسی، اختلال نعوظ، و نازایی تظاهر می‌کند. در مورد تومورهای بزرگ (ماکروآدنوم‌ها)، علایم توده هیپوفیزی شامل تغییرات بینایی ناشی از تحت فشار قرارگرفتن عصب بینایی وجود دارد. هیپوگنادیسم و ناباروری، از مهار آزادشدن GnRH ناشی می‌شوند. در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی علامت‌دار، می‌توان با تجویز آگونیست‌های دوپامین که مانع آزادشدن پرولاکتین از هیپوفیز می‌شوند به مهار ترشح پرولاکتین دست یافت.

آگونیست‌های دوپامین

آدنوم‌هایی که مقادیر زیادی پرولاکتین ترشح می‌کنند معمولاً حساسیت خود به مهار ناشی از دوپامین ترشح شده توسط هیپوفیز طبیعی را حفظ می‌کنند. **بروموکریپتین** و **کابرگولین** مشتقات ارگو با تمایل زیاد به گیرنده‌های دوپامینی D_2 هستند (فصل ۱۶ و ۲۸). **Quinagolide** که در اروپا مورد تأیید قرار گرفته است، یک داروی غیر ارگو با همان تمایل به گیرنده‌های D_2 می‌باشد. ساختمان شیمیایی و تظاهرات فارماکوکینتیک آلکالوییدهای ارگو در فصل ۱۶ نشان داده شده‌اند.

آگونیست‌های دوپامین به طور بسیار مؤثری، آزادشدن پرولاکتین را در بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی سرکوب می‌کنند. آزادشدن هورمون رشد در بیماران مبتلا به آکرومگالی کاهش می‌یابد، البته نه با همان‌اندازه کیفیت. از بروموکریپتین در بیماری پارکینسون نیز به منظور بهبود عملکرد حرکتی و کاهش نیاز به لوودوپا استفاده می‌شود (فصل ۲۸). آگونیست‌های D_2 غیر

ارگو جدیدتر که در بیماری پارکینسون به کار می‌روند (پرامی‌پکسول و روپی‌نیرول فصل ۲۸) شیردهی را مختل می‌کنند، اما برای استفاده در هیپرپرولاکتینمی مجوز ندارند.

فارماکوکینتیک

تمام آگونیست‌های دوپامینی در دسترس به صورت فراورده‌های خوراکی فعال هستند و همگی توسط متابولیسم از بین می‌روند. آنها پس از گذاشتن قرص‌های واژینال نیز می‌توانند جذب سیستمیک داشته باشند. کابرگولین، با نیمه عمر تقریبی ۶۵ ساعت، بیشتری طول اثر را دارد. نیمه‌عمر بروموکریپتین در حدود ۷ ساعت است. به دنبال مصرف قرص‌های واژینال، سطوح سرمی دارو دیرتر به اوج خود می‌رسد.

فارماکولوژی بالینی

الف) هیپرپرولاکتینمی

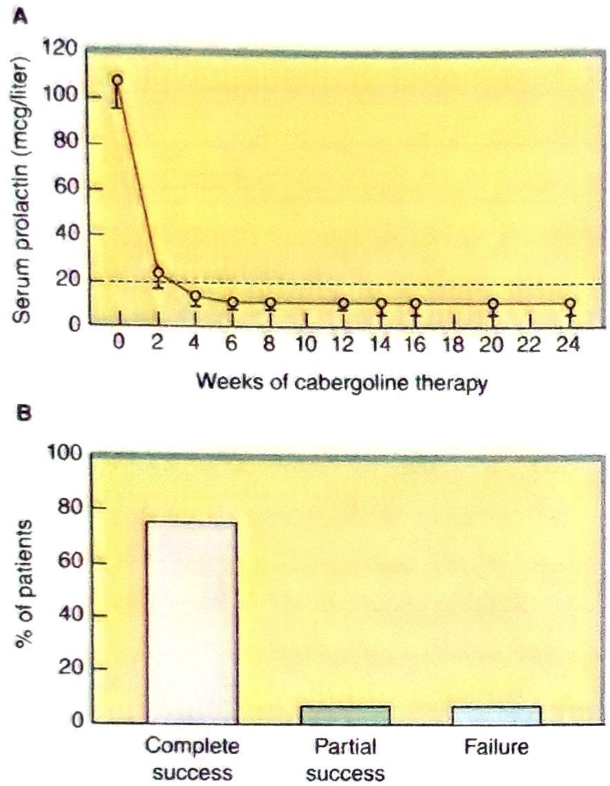
آگونیست دوپامین درمان طبی استاندارد خط اول هیپرپرولاکتینمی است. این دارو، تومورهای هیپوفیزی ترشح‌کننده پرولاکتین را چروکیده کرده، سطح پرولاکتین در گردش را کاهش می‌دهد، و در تقریباً ۷۰ درصد زنان مبتلا به میکروآدنوما و ۳۰ درصد زنان مبتلا به ماکروآدنوما باعث برقراری تخمک‌گذاری می‌شوند (شکل ۴-۳۷). شروع درمان در کابرگولین با دوز ۰/۲۵ میلی‌گرم دوبار در روز به صورت خوراکی یا از طریق واژینال می‌باشد. می‌توان دوز دارو را به تدریج براساس غلظت پرولاکتین سرم تا حداکثر ۱ میلی‌گرم دوبار در هفته افزایش داد. معمولاً شروع درمان با بروموکریپتین، هر روز بعد از غذای عصرگاهی با دوز ۱/۲۵ میلی‌گرم می‌باشد، سپس برحسب تحمل، دوز دارو افزایش می‌یابد. اکثر بیماران به ۷/۵-۲/۵ میلی‌گرم بروموکریپتین در روز نیاز دارند. فرمولاسیون‌های خوراکی و طویل‌الاثر بروموکریپتین (parlodel SRO) و فرمولاسیون‌های داخل عضلانی (parlodel LAR) در خارج از ایالات متحده در دسترس می‌باشند.

ب) شیردهی فیزیولوژیک

در گذشته از آگونیست‌های دوپامین برای جلوگیری از بزرگ شدن پستان‌ها هنگامی که علاقه‌ای به شیردهی وجود نداشت استفاده می‌شد. استفاده از آنها بدین منظور به علت سمیت دارویی متوقف شده است (سمیت و موارد منع مصرف را ملاحظه کنید).

پ) آکرومگالی

در درمان آکرومگالی می‌توان از یک آگونیست دوپامین به تنهایی یا در ترکیب با جراحی هیپوفیز، رادیوتراپی، یا تجویز اکترئوتید استفاده نمود. دوز لازم برای درمان از دوز لازم برای درمان



شکل ۴-۳۷. نتایج مطالعه بالینی بر روی کابرگولین در زنان مبتلا به هیپرپرولاکتینوم و عدم تخمک‌گذاری. A: خط نقطه‌چین نشان‌دهندهٔ حد فوقانی غلظت طبیعی پرولاکتین است. B: موفقیت کامل به صورت حاملگی یا حداقل دو قاعدگی پی‌درپی با شواهدی از تخمک‌گذاری در حداقل یکی از آنها تعریف می‌گردد. موفقیت نسبی دو سیکل قاعدگی بدون شواهدی از تخمک‌گذاری در حداقل یکی از آنها تعریف می‌گردد. موفقیت نسبی دو سیکل قاعدگی بدون شواهدی از تخمک‌گذاری یا فقط یک سیکل تخمک‌گذاری را دارد. شایع‌ترین دلایل قطع مطالعه تهوع، سردرد، سرگیجه، درد شکمی، و خستگی بود.

هیپرپرولاکتینمی بیشتر است. برای مثال، بیماران مبتلا به آکرومگالی به ۳۰mg/d-۲۰ بروموکریپتین نیاز دارند و به ندرت به تنهایی به بروموکریپتین پاسخ کافی نشان می‌دهند مگر این که تومور هیپوفیزی، پرولاکتین و هورمون رشد را نیز ترشح کند.

سمیت و موارد منع مصرف

آگونیست‌های دوپامین می‌توانند باعث تهوع، سردرد، احساس سبکی سر، هیپوتانسیون ارتواستاتیک، و خستگی شوند. تظاهرات روانی گهگاه حتی در دوزهای اندک روی می‌دهند و ممکن است بهبود آنها چند ماه به طور بیانجامد. اریترومیالژی به ندرت روی می‌دهد. دوزهای بالای فراورده‌های مشتق از ارگو می‌توانند باعث وازواسپاسم ناشی از سرما در انگشتان محیطی شوند. انفیلتراسیون‌های ریوی در درمان مزمن با دوزهای بالا اتفاق

میافتند. کابرگولین در دوز بالا که در پارکینسون استفاده می‌شود با خطر بالاتر بیماری دریچه‌ی قلبی ارتباط دارد، اما احتمالاً در دوزهای پایین که در هیپرپرولاکتینمی استفاده می‌شود خطری ندارد. به نظر می‌رسد کابرگولین کمتر از بروموکریپتین باعث تهوع می‌شود. تجویز واژینال می‌تواند از شدت تهوع بکاهد ولی ممکن است باعث تحریک موضعی شود.

درمان با آگونیست‌های دوپامین در چند هفته اول بارداری با افزایش خطر سقط خودبخودی یا بدشکلی‌های مادرزادی همراه نبوده است. اگرچه مصرف بروموکریپتین در اوایل بارداری با خطر کمتری همراه است. شواهد فزاینده از این حکایت می‌کنند که استفاده از کابرگولین نیز در زنان مبتلا به ماکروآدنوم که باید درمان با آگونیست دوپامین را در طی بارداری ادامه دهند بی‌خطر می‌باشد. در بیماران مبتلا به آدنوم‌های هیپوفیزی کوچک، درمان با آگونیست دوپامین به دنبال حاملگی قطع می‌گردد، چون رشد میکروآدنوم‌ها در طی بارداری به ندرت روی می‌دهد. بیماران مبتلا به آدنوم‌های بسیار بزرگ باید از نظر پیشرفت‌اندازه تومور تحت نظارت دقیق قرار بگیرند و اغلب در سرتاسر بارداری خود نیاز به آگونیست دوپامین دارند. به ندرت وقوع سکته مغزی یا ترومبوز عروق کرونر قلب در زنانی که پس از دوره زایمان برای سرکوب شیردهی خود در این دوران از بروموکریپتین استفاده کرده‌اند، گزارش شده است.

هورمون‌های هیپوفیز خلفی

دو هورمون هیپوفیز خلفی – وازوپرسین و اکسی‌توسین – در اجسام سلولی نورون‌های هیپوتالاموس ساخته شده و سپس از طریق آکسون‌های این نورون‌ها به هیپوفیز خلفی منتقل می‌شوند، هورمون‌های مذکور در هیپوفیز خلفی ذخیره شده و سپس به داخل گردش خون آزاد می‌شوند. هر یک از هورمون‌های مذکور مصارف بالینی محدود ولی مهمی دارند.

اکسی‌توسین

اکسی‌توسین یک هورمون پپتیدی است که توسط هیپوفیز خلفی ترشح می‌شود. اکسی‌توسین باعث انقباض عضلانی در رحم و انقباضات میواپی‌تلیال در پستان می‌شود. پس این هورمون، در زایمان مشارکت نموده و در زنان شیرده سبب شروع شیردهی می‌شود. در طی نیمه دوم بارداری، عضلات صاف رحم، بیان گیرنده‌های اکسی‌توسین را افزایش داده و به شدت به اثر تحریکی اکسی‌توسین‌اندوژن حساس می‌شوند.

ساختمان شیمیایی و فارماکینتیک

الف) ساختمان

اکسی‌توسین یک پپتید با ۹ اسیدآمینه همراه با یک پل دی-سولفیدی می‌باشد (شکل ۵-۳۷). توالی اسیدهای آمینه آن در موقعیت‌های ۳ و ۸ با توالی اسیدهای آمینه وازوپرسین متفاوت است.

ب) جذب، متابولیسم و دفع

اکسی‌توسین به صورت داخل وریدی به منظور شروع و تقویت زایمان تزریق می‌گردد. همچنین به منظور کنترل خونریزی پس از زایمان به صورت داخل عضلانی تجویز می‌گردد. اکسی‌توسین متصل به پروتئین‌های پلاسما نبوده و سریعاً توسط کلیه‌ها و کبد دفع می‌گردد. نیمه عمر اکسی‌توسین در گردش، ۵ دقیقه است.

فارماکودینامیک

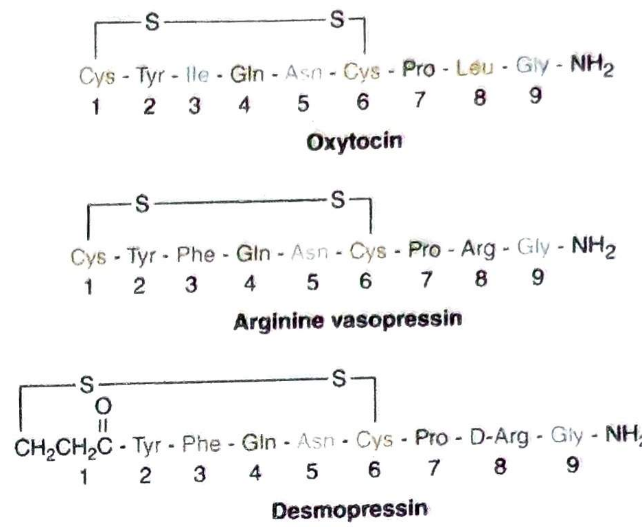
اکسی‌توسین از طریق گیرنده‌های متصل به پروتئین G و سیستم پیامبر ثانویه فسفواینوزیتید – کلسیم عمل نموده و باعث انقباض عضلات صاف رحم می‌شود. اکسی‌توسین آزادشدن پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها را نیز تحریک نموده که باعث تشدید انقباض رحم می‌گردد. اکسی‌توسین در دوزهای کم هم تعداد انقباضات و هم نیروی هر انقباض را افزایش می‌دهد. در دوزهای بالاتر، باعث انقباض طول کشیده می‌شود.

اکسی‌توسین همچنین باعث انقباض سلول‌های میواپی‌تلیال آلوئول‌های پستان شده و منجر به خروج سریع شیر از نوک پستان می‌شود. بدون انقباض ناشی از اکسی‌توسین، شیردهی طبیعی روی نمی‌دهد. اکسی‌توسین در غلظت‌های بالا اثر ضدادراری و تنگ-کننده عروقی ضعیفی دارد که ناشی از فعال شدن گیرنده‌های وازوپرسین می‌باشد.

فارماکولوژی بالینی

از اکسی‌توسین جهت القای زایمان در شرایطی که نیاز به زایمان واژینال زودرس دارند استفاده می‌شود. نظیر دیابت کنترل نشده‌ی مادر، پره‌اکلامپسی بدترشونده، عفونت داخل رحمی، یا پاره شدن غشاها بعد از هفته‌ی ۳۴ بارداری، از اکسی‌توسین همچنین برای تقویت زایمان غیرطبیعی که طول کشیده است استفاده می‌کنند. اکسی‌توسین در دوره بلافاصله پس از زایمان برای کنترل خونریزی واژن به دلیل آتونی رحم استفاده می‌شود.

معمولاً اکسی‌توسین قبل از زایمان به صورت داخل وریدی از طریق یک پمپ انفوزیون همراه با کنترل مناسب جنین و مادر تزریق می‌گردد. برای القای زایمان، سرعت انفوزیون در ابتدا ۰/۵-۲mU/min است که هر ۶۰-۳۰ دقیقه تا زمان استقرار الگوی



شکل ۵-۳۷. هورمون‌های هیپوفیز خلفی و دسموپرسین.

انقباض فیزیولوژیک افزایش داده می‌شود. حداکثر سرعت انفوزیون، ۲۰mU/min است. برای خونریزی‌های پس از زایمان، ۴۰-۱۰ واحد اکسی‌توسین به یک لیتر دکستروز ۵٪ اضافه شده و سرعت انفوزیون برای کنترل آتونی رحم تنظیم می‌گردد. در روش دیگر، ۱۰ واحد اکسی‌توسین را می‌توان به صورت داخل عضلانی تجویز نمود.

در طی دوره قبل از زایمان، اکسی‌توسین با القای انقباض رحم سبب کاهش جریان خون جفت به جنین می‌شود. تست مواجهه با اکسی‌توسین، ضربان قلب جنین را در پاسخ به انفوزیون استاندارد اکسی‌توسین‌اندازه‌گیری کرده و اطلاعاتی در مورد ذخیره گردش خون جفت فراهم می‌نماید. یک پاسخ غیرطبیعی به صورت کاهش دیررس در ضربان قلب جنین، نشان‌دهندهٔ هیپوکسی جنین بوده و ممکن است نیاز به سزارین اورژانس را اعلام نماید.

سمیت و موارد منع مصرف

اگر تجویز اکسی‌توسین محتاطانه صورت گیرد، وقوع سمیت جدی، نادر است. وقوع سمیت یا ناشی از تحریک بیش از حد انقباضات رحمی است یا ناشی از فعال شدن غیرعمدی گیرنده‌های وازوپرسین. تحریک بیش از حد انقباضات رحم قبل از زایمان می‌-تواند باعث دیسترس جنین، پارگی جفت، و پارگی رحم گردد. این عوارض را می‌توان در مراحل اولیه به وسیله تجهیزات استاندارد کنترل جنین شناسایی نمود. غلظت بالای اکسی‌توسین همراه با فعال شدن گیرنده‌های وازوپرسین می‌توانند باعث احتباس شدید مایع یا مسمومیت با آب و در نتیجه هیپوناترمی، نارسایی قلب، تشنج، و مرگ شود. تزریق یک جای اکسی‌توسین می‌تواند باعث افت فشارخون شود. برای اجتناب از افت فشارخون، اکسی‌توسین به صورت محلول‌های رقیق‌شده در سرعت‌های کنترل شده و داخل وریدی تجویز می‌گردد.

موارد منع مصرف اکسی‌توسین عبارتند از دیسترس جنین، عرضه غیرطبیعی جنین، و سایر مواردی که مستعد پارگی رحم می‌باشند شامل جراحی گسترده‌ی رحمی قبلی.

آنتاگونیست اکسی‌توسین

Atosiban یک آنتاگونیست گیرنده اکسی‌توسین است که استفاده از آن در درمان زایمان زودتر از موعد (توکولیز) در خارج از ایالات متحده مورد تأیید قرار گرفته است. Atosiban شکل تعدیل شده اکسی‌توسین است که به مدت ۴۸-۲ ساعت به صورت انفوزیون وریدی تجویز می‌گردد. در تعداد کمی از مقالات منتشر شده به نظر می‌رسد atosiban به همان‌اندازهٔ توکولیتیک‌های آگونیست گیرنده آدرنرژیک β مؤثر بوده و عوارض جانبی کمتری دارد. در سال ۱۹۹۸، FDA تصمیم گرفت که به علت نگرانی‌هایی که در مورد بی‌خطر بودن و کارایی این دارو وجود داشت، استفاده از آن را ممنوع کند.

وازوپرسین (هورمون ضدادراری، ADH)

وازوپرسین یک هورمون پپتیدی است که در پاسخ به افزایش غلظت پلاسما یا کاهش فشارخون، آزاد می‌گردد. وازوپرسین واجد خصوصیات ضدادراری و تنگ کننده عروق می‌باشد. کمبود این هورمون باعث دیابت بیمزه می‌شود (فصول ۱۵ و ۱۷).

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

الف) ساختمان

وازوپرسین یک نوناپپتید با یک حلقه متشکل از ۶ اسیدآمینه و یک زنجیره جانبی با ۳ اسید آمینه است. اسیدآمینهٔ موقعیت ۸ در انسان‌ها و اکثر پستانداران دیگر آرژنین است، بجز خوک‌ها و گونه‌های مرتبط با آنها که اسیدآمینه آنها در موقعیت ۸ لیزین است (شکل ۵-۳۷). دسموپرسین استات (DDAVP، ۱ - دس‌آمینو - ۸ - D - آرژنین وازوپرسین) یک آنالوگ صناعی طویل‌الاثر وازوپرسین همراه با حداقل فعالیت تنگ‌کنندگی است که نسبت فعالیت ضدادراری آن به اثر تنگ‌کنندگی است که نسبت فعالیت ضدادراری آن به اثر تنگ‌کننده عروقی آن ۴۰۰۰ برابر وازوپرسین است. **دسموپرسین** در جایگاه یک تغییر پیدا کرده و در جایگاه هشت D - آمینو دارد. دسموپرسین همانند وازوپرسین و اکسی‌توسین، یک پیوند دی‌سولفیدی بین موقعیت ۱ و ۶ خود دارد.

ب) جذب، متابولیسم، و دفع

وازوپرسین به صورت داخل وریدی یا داخل عضلانی، تجویز می‌گردد. نیمه عمر وازوپرسین در گردش، تقریباً ۱۵ دقیقه است و متابولیسم آن کبدی و کلیوی و از طریق احیای پیوند دی‌سولفیدی و شکستن پپتید می‌باشد.

دسموپرسین را می‌توان به صورت داخل وریدی، زیرجلدی، داخل بینی، یا خوراکی مصرف نمود. نیمه عمر دسموپرسین در گردش ۲/۵-۱/۵ ساعت است. دسموپرسین بینی نیز به صورت اسپری در دسترس می‌باشد و هر اسپری ۱۰mcg را به بیمار می‌رساند. با استفاده از لوله بینی می‌توان دوز دقیق‌تری را به بیمار رساند. فراهمی‌زیستی دسموپرسین از راه بینی ۴-۳٪ است در حالی که فراهمی‌زیستی خوراکی آن کمتر از ۱٪ است.

فارماکودینامیک

وازوپرسین دو زیرگروه از گیرنده‌های متصل به پروتئین G (فصل ۱۷) را فعال می‌کند. گیرنده‌های V_1 در سلول‌های عضلات صاف عروق یافت می‌شوند و از طریق پروتئین‌های اتصالی G_q و فسفولیپاز C انقباض عروقی را تنظیم می‌کند. گیرنده‌های V_2 بر روی سلول‌های توبول‌های کلیه قرار دارند و یا از طریق افزایش نفوذپذیری توبول‌ها به آب و بازجذب آب از توبول‌های جمع کننده‌ی از طریق G_s و آدنیلیل سیکلاز باعث کاهش دفع ادرار می‌گردند. گیرنده‌های شبه V_2 خارج کلیوی، آزادشدن فاکتور VIII و فاکتور فون‌ویلبراند را تنظیم می‌کنند که تجمع پلاکتی را تنظیم می‌کنند.

فارماکولوژی بالینی

وازوپرسین و دسموپرسین درمان‌های انتخابی دیابت بیمزه می‌باشند. دوز دسموپرسین ۱۰-۴۰mcg (۰/۱-۰/۴mL) در دو یا سه دوز منقسم به صورت اسپری بینی یا یک قرص خوراکی ۰/۱-۰/۲mg دو یا سه بار در روز می‌باشد. دوز تزریقی (۱mL-۰/۲۵) ۱-۴mcg هر ۲۴-۱۲ ساعت در صورت لزوم به منظور پرادراری، پرنوشی، یا هیپرناترمی است. درمان موقع خواب با دسموپرسین از طریق راه داخل بینی یا خوراکی، با کاهش تولید ادرار در طول شب، شب ادراری بیمار را برطرف می‌کند. انفوزیون وازوپرسین در برخی موارد خونریزی از واریس‌های مری و خونریزی از دیورتیکول‌های کولون مؤثر است. وازوپرسین یک جای با دوز بالای ۴۰ واحد به صورت تزریقی را می‌توان به جای اپی‌نفرین در پروتکل احیا برای ایست بدون نبض در حمایت قلبی عروقی پیشرفته زندگی (ACLS) استفاده کرد.

از دسموپرسین در درمان کوآگولوپاتی در بیماران مبتلا به هموفیلی A و بیماری فون‌ویلبراند استفاده می‌شود (فصل ۳۴).

سمیت و موارد منع مصرف

سردرد، تهوع، کرامپ‌های شکمی، بی‌قراری، و واکنش‌های آلرژیک به ندرت روی می‌دهند. درمان زیادی می‌تواند باعث هیپوناترمی و تشنج شود.

وازوپرسین (اما نه دسموپرسین) می‌تواند باعث انقباض عروق شود لذا باید در بیماران مبتلا به بیماری شرایین کرونر با احتیاط استفاده شود. استنشاق دسموپرسین از راه بینی در صورت وجود احتقان بینی ممکن است تأثیر کمتری داشته باشد.

آنتاگونیست‌های وازوپرسین

استفاده از یک گروه از آنتاگونیست‌های غیرپپتیدی گیرنده وازوپرسین در بیماران مبتلا به هیپوناترمی یا نارسایی حاد قلبی که اغلب همراه با غلظت‌های بالای وازوپرسین می‌باشند. در دست بررسی است. **Conivaptan** تمایل زیادی به گیرنده‌های V_{1a} و V_2 دارد. تمایل **Tolvaptan** به گیرنده‌های V_2 در مقایسه با V_1، ۳۰ برابر بیشتر می‌باشد. در چند مطالعه بالینی، هر دو دارو باعث دفع آب آزاد، برطرف شدن علایم و کاهش هیپوناترمی و نارسایی قلب شدند. Conivaptan به صورت تزریق داخل وریدی و Tolvaptan به صورت خوراکی در درمان هیپوناترمی توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته است. مدت درمان با Tolvaptan نباید بیش از ۳۰ روز باشد که دلیل آن سمیت کبدی، که شامل نارسایی کبدی کشنده هم هست، می‌باشد. چندین آنتاگونیست غیرپپتیدی و غیرانتخابی گیرنده وازوپرسین برای استفاده در این بیماران در دست بررسی هستند (فصل ۱۵).

خلاصه: هورمون‌های هیپوفیز و هیپوتالاموس

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
هورمون رشد (GH)				
• سوماتروپین	شکل نوترکیب GH انسانی. با اثر بر	اثرات GH را بر رشد و متابولیسم در افراد مبتلا	جایگزینی در کمبود GH افزایش قد نهایی برخی	تزریق زیرجلدی، سمیت: سودوتومور

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
	گیرنده‌های GH، تولید IGF-1 را افزایش می‌دهد.	به کمبود GH به سطح طبیعی باز می‌گرداند. قد نهایی را در برخی اطفال مبتلا به کوتاهی قامت به دلیلی غیر از کمبود GH افزایش می‌دهد.	اطفال مبتلا به کوتاهی قامت (جدول ۴-۳۷). تحلیل رفتن در عفونت HIV. سندرم رودهٔ کوتاه	سربری، اپی‌فیز کاپیتال فمور لغزیده، ادم، هیپرگلیسمی، اسکولیوز، ادم، بزرگی پستان‌ها ریسک آسفیکسی در افراد شدیداً چاق مبتلا به سندرم پرادر ویلی و انسداد راه تنفسی فوقانی و آپنه خواب
آگونیست IGF-1				
• مکاسرمین	شکل نوترکیب IGF-1 که گیرنده‌های IGF-1 را تحریک می‌کند.	اثرات IGF-1 را بر رشد و متابولیسم در افراد مبتلا به کمبود IGF-1 به علت مقاومت شدید GH افزایش می‌دهد.	جایگزینی در کمبود IGF-1 که به GH برونزاد پاسخ نمی‌دهد.	تزریق زیرجلدی، سمیت: هیپوگلیسمی، افزایش فشار داخل مغزی، افزایش آنزیم‌های کبدی
آنالوگ‌های سوماتوستاتین				
• اوکترئوتید	آگونیست‌های گیرنده‌های سوماتوستاتین	تولید GH و (تا حد کمتری) TSH، گلوکاگون، انسولین و گاسترین را مهار می‌کند.	آکرومگالی و چندین تومور دیگر ترشح کنندهٔ هورمون، مهار حاد خونریزی از واریس مری.	تزریق زیرجلدی یا داخل وریدی. شکل طویل‌الاثر آن ماهانه یک بار از راه داخل عضلانی تزریق می‌شود. سمیت: اختلالات گوارشی، سنگ صفرا، برادی‌کاردی، و دیگر مشکلات هدایتی قلب
• *لانرئوتید: مشابه اوکترئوتید و به شکل طویل‌الاثر برای درمان آکرومگالی در دسترس است.*				
آنتاگونیست گیرندهٔ GH				
• پگویزومانت	گیرنده‌های GH را مهار می‌کند.	اثرات تولید بیش از حد GH را برطرف می‌کند.	آکرومگالی	تزریق زیرجلدی، سمیت: افزایش آنزیم‌های کبدی
گونادوتروپین‌ها: آنالوگ‌های FSH				
• فولیتروپین آلفا	گیرنده‌های FSH را فعال می‌کند.	اثرات FSH درونزاد را تقلید می‌کند.	تحریک شدید و کنترل شده تخمک‌گذاری در زنان. نازایی ناشی از هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک در مردان.	تزریق زیرجلدی: سمیت: سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و بارداری‌های چندقلو در زنان. بزرگی پستان‌ها در مردان، سردرد، افسردگی، ادم در هر دو جنس
• *فولیتروپین بتا: یک فرآوردهٔ نوترکیب با توالی پپتیدی مشابه فولیتروپین آلفا اما متفاوت از نظر زنجیره‌های جانبی کربوهیدراتی*				

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل

- اورفولیتروپین: FSH انسانی به دست آمده از ادرار زنان یائسه
- منوتروپین (hMG): از ادرار زنان یائسه به دست می‌آید؛ هم فعالیت FSH و هم فعالیت LH دارد.

گونادوتروپین‌ها: آنالوگ‌های LH

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
• hCG	آگونیست گیرندهٔ LH	اثرات LH درونزاد را تقلید می‌کند.	القای بلوغ نهایی تخمک تخمک‌گذاری در جریان تحریک شدید و کنترل شدهٔ تخمک‌گذاری. درمان مردان مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک	داخل عضلانی یا زیرپوستی. سمیت: سندرم تحریک بیش از حد تخمدان. سردرد، افسردگی، ادم در هر دو جنس.

- کوریوگنادوتروپین آلفا: شکل نوترکیب hCG
- لوتروپین: شکل نوترکیب LH انسانی
- منوتروپین (hMG): از ادرار زنان یائسه به دست می‌آید؛ هم فعالیت FSH و هم فعالیت LH دارد.

آنالوگ‌های GnRH

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
• لوپرولید	آگونیست گیرنده‌های GnRH	افزایش ترشح LH و FSH در پی تجویز متناوب. کاهش ترشح LH و FSH در پی تجویز پیوسته و درازمدت	مهار تخمدان، تحریک شدید و کنترل شدهٔ تخمدان، بلوغ پیش از موعد مرکزی، سرطان پروستان پیوسته. مهار بلوغ‌اندوژن به سمت جنس دیگر در نوجوان در مراحل اولیه بلوغ	از راه‌های داخل وریدی، زیرجلدی، داخل عضلانی یا داخل بینی تجویز می‌شود. شکل دپوی آن در دسترس است. سمیت: سردرد، سرگیجه، واکنش در محل تزریق. علایم هیپوگنادیسم در پی درمان پیوسته

- گنادورلین GnRH انسانی صناعی است.
- سایر آنالوگ‌های GnRH. گوسرلین، بوسرلین، هیسترلین، نافارلین، تریپتورلین

آنتاگونیست‌های گیرندهٔ GnRH

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
• گانیرلیکس	گیرنده‌های GnRH را مهار می‌کند.	تولید LH و FSH درونزاد را کاهش می‌دهد.	از افزایش پیش از موعد LH در جریان تحریک شدید و کنترل شدهٔ تخمک‌گذاری پیشگیری می‌کند.	تزریق زیرجلدی، سمیت: تهوع، سردرد

- سترورلیکس: مشابه گانیرلیکس و برای تحریک شدید و کنترل شدهٔ تخمدان مجاز است
- دگارلیکس: برای سرطان پیشرفته پروستات مجاز است.

آگونیست‌های دوپامین

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
• بروموکریپتین	گیرندهٔ D_2 دوپامین را فعال می‌کند.	ترشح پرولاکتین و تا حدی کمتر GH را از هیپوفیز مهار می‌کند. اثرات دوپامینرژیک بر کنترل حرکتی و رفتاری	درمان هیپرپرولاکتینمی و بیماری پارکینسون. آکرومگالی (فصل ۲۸)	از راه خوراکی یا برای هیپرپرولاکتینمی مهبلی تجویز می‌شود. سمیت: اختلالات گوارشی، افت

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
		در CNS دارد.		فشارخون وضعیتی، سردرد، اختلالات روانی، اسپاسم عروقی و ارتشاح ریوی در دوزهای بالا.
• *کابرگولین: یک مشتق دیگر ارگوت با اثرات مشابه*				
اکسی‌توسین				
	گیرنده‌های اکسی‌توسین را فعال می‌کند.	انقباضات رحمی را افزایش می‌دهد.	القا و تقویت زایمان، مهار خونریزی رحمی پس از زایمان.	انفوزیون داخل وریدی یا داخل عضلانی. سمیت: زجرجنین، جداشدگی جفت، پارگی رحم، احتباس مایع، افت فشارخون
آنتاگونیست گیرندهٔ اکسی‌توسین				
• آتوسیبان	گیرنده‌های اکسی‌توسین را مهار می‌کند.	انقباضات رحمی را کاهش می‌دهد.	توکولیز برای زایمان زودرس	انفوزیون داخل وریدی. سمیت: نگرانی در رابطه با آمار مرگ نوزادان. مورد تأیید FDA نیست.
آگونیست‌های گیرنده وازوپرسین				
• دسموپرسین	گیرنده‌های V_2 وازوپرسین را بسیار بیشتر از گیرنده‌های V_1 فعال می‌کند.	با اثر بر مجاری جمع‌کننده کلیه‌ها، دفع آب را کاهش می‌دهد. با اثر بر گیرنده‌های V_2 خارج کلیوی، فاکتور VIII و فون‌ویلبراند را افزایش می‌دهد.	دیابت بی‌مزه هیپوفیزی. هموفیلی A و بیماری فون‌ویلبراند. شب‌ادراری اولیه اطفال	از راه خوراکی، داخل وریدی، زیرجلدی یا داخل بینی. سمیت: اختلالات گوارشی، سردرد، هیپوناترمی، واکنش‌های آلرژیک
• *وازوپرسین: برای درمان دیابت بی‌مزه در دسترس است و گاه برای مهار خونریزی از واریس به کار می‌رود.*				
آنتاگونیست‌های گیرندهٔ وازوپرسین				
• کونیواپتان	آنتاگونیست گیرنده‌های V_{1a} و V_2 وازوپرسین	دفع کلیوی آب بر اثر افزایش وازوپرسین را کاهش می‌دهد.	هیپوناترمی در بیماران بستری	انفوزیون داخل وریدی. سمیت: واکنش در محل انفوزیون
• *تولواپتان: داروی مشابه اما انتخابی‌تر برای گیرنده‌های V_2 وازوپرسین، تجویز خوراکی، به دلیل سمیت کبدی درمان کمتر از ۳۰ روز باید باشد.*				

۱- *جدول‌های ۲-۳۷ و ۳-۳۷ را برای خلاصه‌ی مصارف بالینی هورمون‌های هیپوتالاموسی و هیپوفیزی که در این جدول نیستند ببینید.*

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
GROWTH FACTOR AGONISTS & ANTAGONISTS	
Lanreotide acetate	Somatuline Depot
Mecasermin	Increlex
Octreotide acetate	Generic, Sandostatin, Sandostatin LAR Depot
Pegvisomant	Somavert
Somatropin	Genotropin, Humatrope, Norditropin, Nutropin, Omnitrope, Saizen, Serostim, Tev tropin, Zorbtive
GONADOTROPIN AGONISTS & ANTAGONISTS	
Abarelix	Plenaxis*
Cetrorelix acetate	Cetrotide
Choriogonadotropin alfa (rhCG)	Ovidrel
Chorionic gonadotropin (hCG)	Generic, Profasi, Pregnyl
Degarelix	Firmagon
Follitropin alfa (rFSH)	Gonal-f
Follitropin beta (rFSH)	Follistim
Ganirelix acetate	Antagon
Gonadorelin hydrochloride (GnRH)	Factrel
Goserelin acetate	Zoladex
Histrelin acetate	Supprelin LA, Vantas
Leuprolide acetate	Generic, Eligard, Lupron
Lutropin alfa (rLH)	Luveris
Menotropins (hMG)	Menopur, Repronex
Nafarelin acetate	Synarel
Triptorelin pamoate	Trelstar, Trelstar LA, Trelstar Depot
Urofollitropin	Bravelle , Fertinex
PROLACTIN ANTAGONISTS (DOPAMINE AGONISTS)	
Bromocriptine mesylate	Generic, Parlodel, Cycloset
Cabergoline	Generic, Dostinex
OXYTOCIN	
Oxytocin	Generic, Pitocin
VASOPRESSIN AGONISTS AND ANTAGONISTS	
Conivaptan HCl	Vaprisol
Desmopressin acetate (DDAVP)	Generic, Minirin, Stimate
Tolvaptan	Samsca
Vasopressin	Generic, Pitressin
OTHER	
Corticorelin ovine triflutate	Acthrel
Corticotropin	H.P. Acthar Gel
Cosyntropin	Generic, Cortrosyn, Cosyntropin
Thyrotropin alfa	Thyrogen

*Withdrawn from the USA.

منابع

Abramovici A, Cantu J, Jenkins SM: Tocolytic therapy for acute preterm labor. Obstet Gynecol Clin North Am 2012;39:77.

Al-Inany HG et al: Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev 2011;(5):CD001750.

Beall SA, DeCherney A: History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. Fertil Steril 2012;97:795.

Caldwell PH, Deshpande AV, Von Gontard A: Management of nocturnal enuresis. BMJ 2013;347:f6259.

Carel JC et al: Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics 2009;123:752.

Carel JC et al: Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: Preliminary report of the French SAGhE study. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:416.

Collett-Solberg PF et al: The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:10.

Dong Q, Rosenthal SM: Endocrine disorders of the hypothalamus and pituitary. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (editors): *Pediatric Neurology*, 5th ed. Mosby, Inc. (Elsevier, Inc.), 2011.

Dreicer R et al: New data, new paradigms for treating prostate cancer patients—VI: Novel hormonal therapy approaches. Urology 2011;78(5 Suppl):S494.

Gabe SG et al: Obstetrics: *Normal and Problem Pregnancies*, 6th ed. Churchill Livingstone, 2012.

Han TS, Bouloux PM: What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? Clin Endocrinol 2010;72:731.

Hodson EM, Willis NS, Craig JC: Growth hormone for children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;(2):CD003264.

Katznelson L et al: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update. Endo Pract 2011;s4:1.

Lanning NJ, Carter-Su C: Recent advances in growth hormone signaling. Rev Endocr Metab Disord 2006;7:225.

Melmed S et al (editors): *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th ed. Elsevier, 2016.

Papatsonis DN et al: Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2013;(10):CD005938.

Penson D et al: Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: A systematic review. Pediatrics 2013;131:e1897.

Richmond E, Rogol AD: Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. Endocr Dev 2010;18:92.

Rosenfeld RG, Hwa V: The growth hormone cascade and its role in mammalian growth. Horm Res 2009;71(Suppl 2):36.

Sävendahl L et al: Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: Preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E213.

Snyder PJ: Treatment of hyperprolactinemia due to lactotroph adenoma and other causes. Available online at: *www.uptodate.com*.

Speroff L, Fritz MA: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Strauss JF, Barbieri RL: *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 6th ed. Elsevier, 2009.

Surrey ES: Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: What do the data show? Curr Opin Obstet Gynecol 2010;22:283.

Taylor BE, Buchman TG: Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness? Curr Opin Crit Care Med 2008;14:438.

Tena-Sempere M: Deciphering puberty: Novel partners, novel mechanisms. Eur J Endocrinol 2012;167:733.

Wales PW et al: Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2010;(16):CD006321.

Webster J et al: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 1994;331:904.

Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE: Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2013;(10):CD001808.

Wit JM et al: Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res 2008;18:89.

Youssef MA et al: Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev 2011;(1):CD008046.

پاسخ مطالعهٔ موردی

در حالی که GH اثر مستقیم بر رشد دارد، GH می‌تواند رشد اسکلتی را از طریق تولید IGF-1 اپی‌فیزیال تحریک کند، این اثر به صورت اتوکرین / پاراکرین است. IGF-1 ممکن است رشد قدی را ازطریق مکانیسم‌های اندوکرین تحریک کند. تستیس کوچک و میکروفالوس در این بیمار مطرح کننده تشخیص هیپوگنادیسم است که احتمالاً نتیجه کمبود گنادوتروپین است. این بیمار در خطر کمبودهای متعدد هیپوتالاموس / هیپوفیزی است. این بیمار ممکن است کمبود ACTH/ کورتیزول و TSH/ هورمون‌های تیروئیدی را داشته باشد یا بعداً دچار آن گردد و به همین دلیل نیازمند درمان با هیدروکورتیزون و لووتیروکسین علاوه بر مکمل GH و تستوسترون است. این بیمار باید از نظر دیابت بی‌مزه مرکزی مورد بررسی قرار گیرد و در صورت وجود، تحت درمان با دسموپرسین (آنالوگ انتخابی گیرنده V_2 وازوپرسین) قرار گیرد.

فـــصـــل

۳۸

داروهای تیروئیدی و ضدتیروئیدی

Betty J. Dong. PharmD, FASHP, FCCP, FAPHA

مطالعهٔ موردی

یک زن ۳۳ ساله با شکایت خستگی، تنبلی، افزایش وزن، عدم تحمل سرما، خشکی پوست و ضعف عضلانی در ۲ ماه اخیر مراجعه کرده است. او به قدری احساس خستگی می‌کند که در طول روز چند بار چرت می‌زند. این شکایات برای او تازگی دارد چون او قبلاً مدام احساس گرمی می‌کرد، انرژی نامحدودی داشت که باعث بی‌خوابی او می‌شد، و بیان می‌کند که قلبش از قفسهٔ سینه بیرون می‌زند. همچنین او بیان می‌کند که قصد دارد در آیندهٔ نزدیک باردار شود. بیمار در سابقهٔ طبی خود، مصرف ید رادیواکتیو (RAI) در حدود ۱ سال قبل ذکر می‌کند که پس از مصرف یک دورهٔ کوتاه متی‌مازول و پروپرانولول بوده است. علت این درمان عدم مصرف درست داروها و عدم مراجعه به پزشک بوده است. در معاینهٔ فیزیکی، فشارخون ۸۹/۱۳۰ mmHg و ضربان قلب ۵۰ بار در دقیقه است. وزن بیمار ۶۱/۸ کیلوگرم است که در طی یک سال اخیر ۴/۵ کیلوگرم افزایش یافته است. غدهٔ تیروئید قابل لمس نیست و رفلکس‌های بیمار تأخیری هستند. در بررسی آزمایشگاهی، سطح TSH ۲۴/۹μIU/mL (طبیعی ۴/۱۲ - ۰/۴۵) و سطح تیروکسین آزاد ۸pmol/L (طبیعی ۱۸pmol/L–۱۰) است. نحوهٔ درمان هیپرتیروییدی قبلی بیمار را ارزیابی کنید. گزینه‌های درمانی موجود را برای درمان وضعیت کنونی تیرویید بیمار شرح دهید.

فیزیولوژی تیروئید

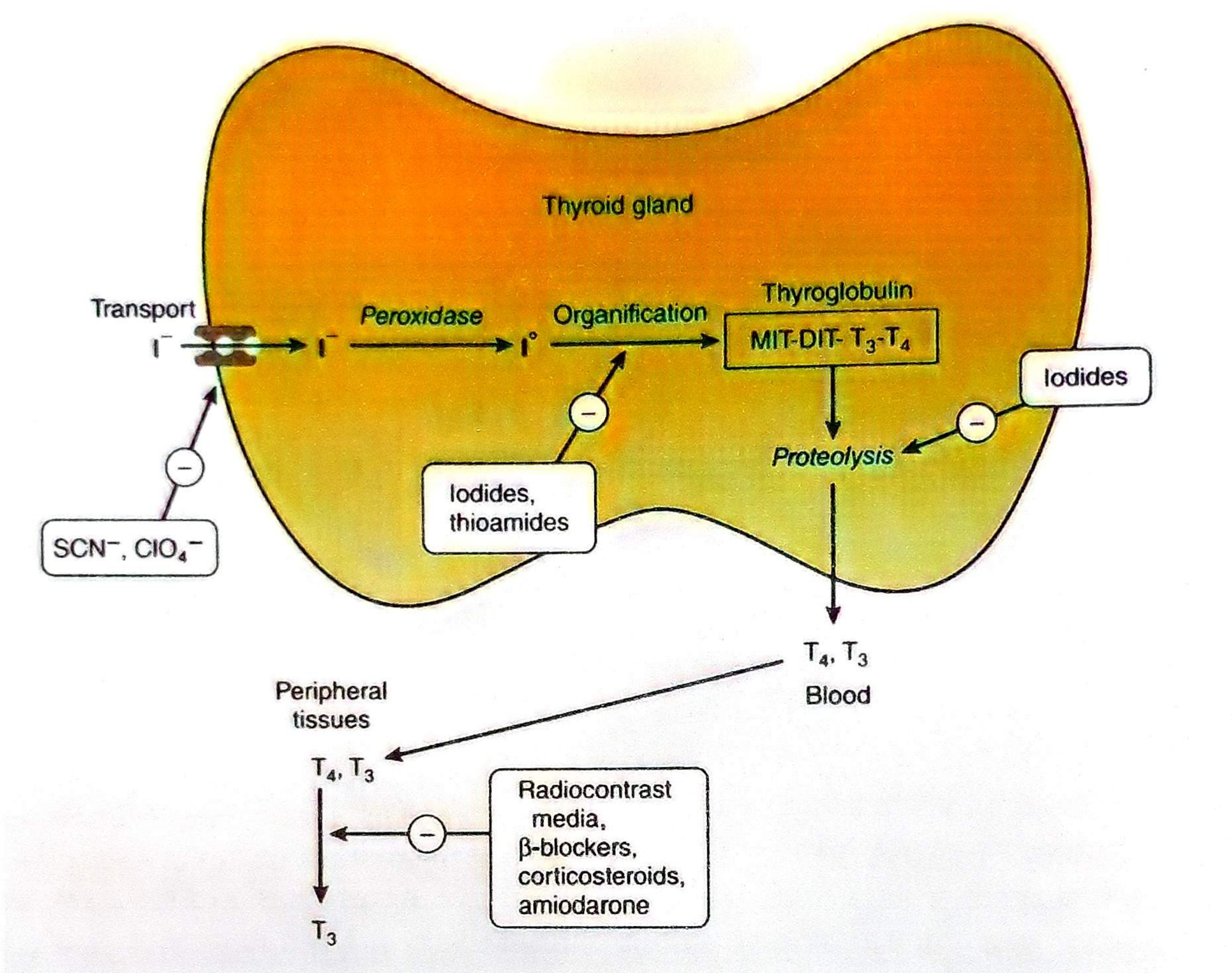
غده تیروئید طبیعی به مقدار کافی، هورمون‌های **تری-یدوتیرونین** (T_3) و **ترایدوتیرونین (T_4، تیروکسین)** را ترشح می‌کند که این هورمون‌ها موجب حفظ رشد و نمو، حفظ دمای طبیعی بدن و سطح طبیعی انرژی می‌گردند. این هورمون‌ها (به ترتیب) حاوی ۵۹٪ و ۶۵٪ ید می‌باشند که به عنوان یک جزء اساسی مولکول آنها می‌باشد. کلسی‌تونین نوع دیگر از هورمون‌های تیروئیدی است که در تنظیم متابولیسم کلسیم اهمیت دارد و در فصل ۴۲ شرح داده شده است.

متابولیسم ید

مقدار مصرفی توصیه شده روزانه یدید (I^-) [1] در بالغین ۱۵۰mgc (۲۰۰mcg در طول بارداری و شیردهی) می‌باشد.

ید خوراکی، آب یا دارو به سرعت جذب شده و وارد مخزن مایع خارجی سلولی می‌شود. غده تیروئید روزانه در حدود ۷۵mcg از این ید را جهت ترشح هورمون برداشت می‌کند و معادل این مقدار از طریق ادراری دفع می‌گردد. اگر مقدار دوز مصرفی افزایش یابد، نسبت به برداشت ید توسط تیروئید کاهش می‌یابد.

۱. در این فصل، لغت «ید» برای تمام اشکال عنصر به کار می‌رود؛ لغت «یدید» فقط به فرم یونی -I اطلاق می‌شود

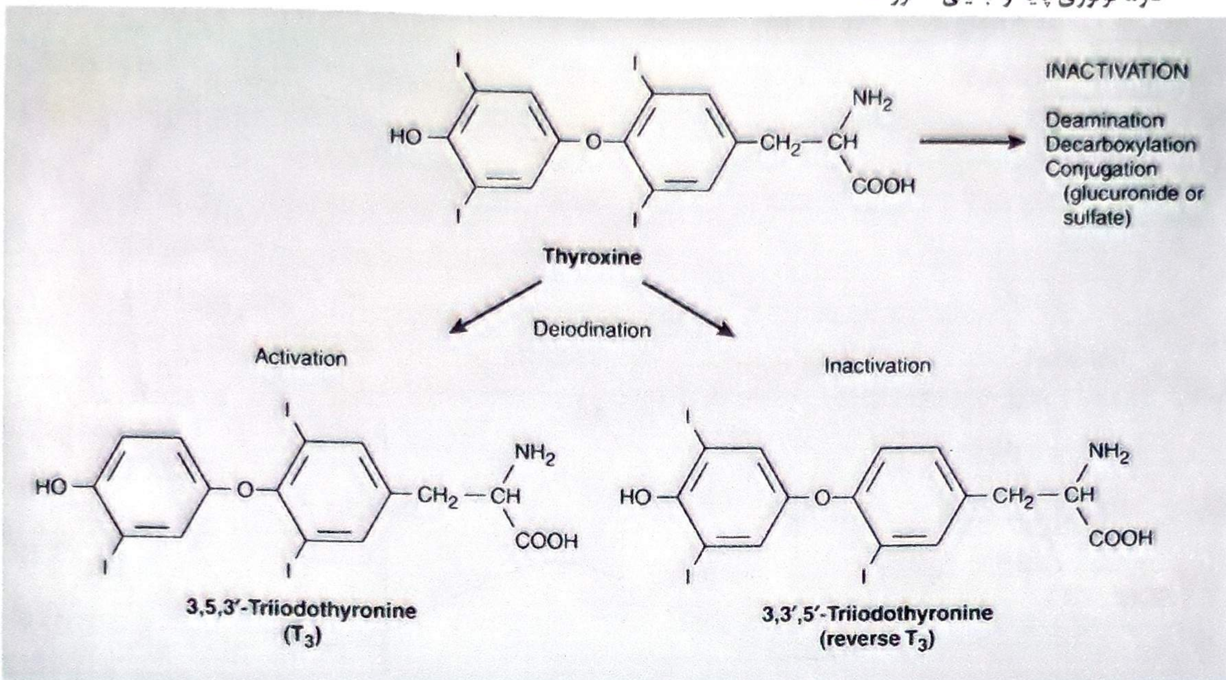


شکل ۱-۳۸. بیوسنتز هورمون‌های تیروئید. محل تأثیر داروهای گوناگونی که در بیوسنتز هورمون تیروئید دخالت می‌کنند، نشان داده شده است.

بیوسنتز هورمون‌های تیرویید

یدی که توسط تیرویید برداشت می‌شود، یک سری از واکنش‌های آنزیمی را جهت تبدیل به هورمون‌های فعال تیروییدی طی می‌کند (شکل ۱-۳۸). اولین قدم انتقال یدید به داخل غده تیرویید می‌باشد که از طریق یک پروتئین غشای پایه سلول فولیکولی به نام انتقال دهندهٔ همزمان سدیم / یدید (NIS) صورت می‌گیرد. این امر ممکن است توسط آنیون‌هایی چون SCN^- (تیوسیانات)، TcO_4^- (پرتکنتات)، ClO_4^- (پرکلرات) مهار گردد. در غشاء رأسی سلول، دومین آنزیم ناقل I^- موسوم به پندرین، جریان یدید را از خلال غشا تنظیم می‌کند. همچنین پندرین در حلزون گوش داخلی وجود دارد و اگر فردی به کمبود یا فقدان آن دچار شود (جهش SLC26A4)، یک سندرم ناشنوایی و گواتر موسوم به سندرم **Pendred (PDS)** پدید می‌آید. یدید سپس به وسیله پراکسیداز تیروییدی (TPO)، اکسید شده و به ید تبدیل می‌گردد که در این فرم، به سرعت با ریشه‌های تیروزین در درون مولکول تیروگلوبولین ترکیب شده و مولکول‌های **مونویدوتیروزین (MIT)** و **دییدوتیروزین (DIT)** را به وجود می‌آورد. این فرایند، آلی‌شدن یدید (iodide organification) نامیده می‌شود. پراکسیداز تیروییدی به طور موقتی توسط سطوح بالای یدید داخل تیروییدی بلوک می‌شود و توسط داروهای تیوآمیدی به طور پایدارتری بلوک می‌شود. بیان ژن TPO توسط هورمون محرک تیروییدی (TSH) تحریک می‌شود.

دو مولکول DIT با مولکول تیروگلوبولین ترکیب شده و L-تیروکسین (T_4) را می‌سازند. یک مولکول MIT و یک مولکول DIT ترکیب شده و T_3 را به وجود می‌آورند. علاوه بر تیروگلوبولین، پروتئین‌های دیگر موجود در غده تیروئید ممکن است با عنصر ید ترکیب شوند، ولی این یدوپروتئین‌ها فعالیت هورمونی ندارند. هورمون‌های تیروئیدی به وسیله اگزوسیتوز و پروتئولیز تیروگلوبولین در حاشیه رأسی (تیروکسین، T_3، MIT ، DIT) کلوئیدی سلول‌ها از تیروگلوبولین آزاد می‌شوند. MIT و DIT ید خود را از دست می‌دهند و این ید مجدداً مورد استفاده غده قرار می‌گیرد. این فرایند پروتئولیز به وسیله مقادیر زیاد یدید داخل



شکل ۲–۳۸. متابولیسم محیطی تیروکسین.

تیروئیدی مهار می‌گردد. نسبت T_4 و T_3 در تیروگلوبولین حدوداً $\frac{۵}{۱}$ است. بنابراین بیشترین هورمونی که آزاد می‌شود تیروکسین می‌باشد. ۸۰ درصد T_3 که در گردش خون یافت می‌شود، از متابولیسم محیطی تیروکسین به دست می‌آید و ۲۰ درصد باقیمانده به طور مستقیم از تیروئید ترشح می‌شود (به ادامه بحث، شکل ۲–۳۸ توجه کنید).

انتقال هورمون‌های تیرویید

T_4 و T_3 در پلاسما به صورت قابل برگشت به پروتئین و عمدتاً به گلوبولین اتصالی تیروکسین (TBG) متصل می‌گردند. حدوداً ۰/۰۴٪ از تمام T_4 و ۰/۴٪ از T_3 به صورت آزاد در گردش خون وجود دارند. بسیاری از حالات فیزیولوژیک و پاتولوژیک و داروها بر روی T_4 و T_3 و انتقال تیروییدی اثر می‌گذارند. معهذا، سطوح واقعی هورمون آزاد پلاسما در حد طبیعی حفظ می‌شود که این مسئله گویای یک سیستم کنترل پس‌نورد (feedback control) است.

متابولیسم محیطی هورمون‌های تیرویید

مسیر اصلی متابولیسم محیطی تیروکسین، دیدیناسیون (deiodination) توسط سه آنزیم ´۵ دیدیناز (D_1، D_2، D_3) است. دیدیناسیون T_4 ممکن است به صورت مونودیدیناسیون حلقه خارجی باشد که حاصل آن 3,5, 3´-triiodothyronine (T3) است که سه تا چهار مرتبه پرقدرت‌تر از T_4 می‌باشد. آنزیم D_1 مسئول بخش اعظم T_3 گردش خون است در حالی که D_2 سطوح T_3 را در مغز و هیپوفیز تنظیم می‌کند. در صورت D_3 دیدیناسیون، حاصل آن ۳، ´۳، ´۵– تری‌یدوتیرونین (T_3 معکوس یا rT_3) خواهد بود که از نظر متابولیک غیرفعال می‌باشد (شکل ۲–۳۸). سطوح پایین سرمی T_3 و rT_3 در افراد طبیعی به دلیل پاکسازی متابولیک بالای این دو است.

داروهایی نظیر آمیودارون، مواد حاجب یددار، بتابلوکرها و کورتیکو استروئیدها و نیز بیماری‌های شدید یا گرسنگی، باعث مهار ´۵– دیودناز لازم برای تبدیل T_4 به T_3 شده که در نتیجه، مقادیر سرمی T_3 کم و rT_3 زیاد می‌گردد. یک پلئومورفیسم در ژن D_2 می‌تواند فعال شدن T_3 را کم کند و پاسخ هورمونی تیرویید را مختل کند. جدول ۱–۳۸ مقادیر طبیعی هورمون‌های تیروییدی در سرم را نشان می‌دهد.

ارزیابی عملکرد تیرویید

آزمون‌هایی که در ارزیابی عملکرد تیرویید به کار می‌روند، در جدول ۲–۳۸ آورده شده است.

الف) ارتباط تیرویید – هیپوفیز

کنترل عملکرد تیرویید از طریق پس‌نورد تیرویید – هیپوفیز در فصل ۳۷ مورد بحث قرار گرفته است. اختصاراً، سلول‌های هیپوتالاموس هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) را ترشح می‌کنند (شکل ۳–۳۸). TRH به داخل مویرگ‌های سیستم وریدی باب هیپوفیز ترشح می‌شود و در غده هیپوفیز، TRH موجب تحریک سنتز و آزادشدن هورمون محرک تیروئید (TSH) می‌گردد.

جدول ۱–۳۸. خلاصه‌ای از کینتیک هورمون تیروئید

متغیر کینتیکی	T_4	T_3
حجم توزیع	۱۰ لیتر	۴۰ لیتر
ذخیره خارج تیروییدی	۸۰۰ میکروگرم	۵۴ میکروگرم
تولید روزانه	۷۵ میکروگرم	۲۵ میکروگرم
درصد بازچرخش روزانه	٪۱۰	٪۶۰
کلیرانس متابولیک روزانه	۱/۱ لیتر	۲۴ لیتر
نیمه عمر (بیولوژیک)	۷ روز	۱ روز
سطوح سرمی		
تام	-۱۰/۴μg.dL ۴/۸	-۱۸۱ng/dL ۶۰
	-۱۳۴nmol/L) (۶۲	/۷۹nmol/L) (۰/۹۲-۲
آزاد	-۲/۷ng/dL ۰/۸	-۴۲۰pg/dL ۲۳۰
	۳۴/۷pmol/L) (۱۰/۳-	/۴۷pmol/L) (۳/۵-۶
درصد اتصال به پروتئین	٪۹۹/۹۶	٪۹۹/۶
قدرت بیولوژیک	۱	۴
میزان جذب خوراکی	٪۷۰	٪۹۵

TSH به نوبه خود یک مکانیسم آدنیلیل سیکلاز را در سلول تیروئید تحریک می‌کند که موجب افزایش سنتز و آزاد شدن T_4 و T_3 می‌شود. این هورمون‌های تیروئیدی که با یک پس‌نورد منفی در غده هیپوفیز، موجب مهار عمل TRH و در غده هیپوتالاموس، موجب مهار سنتز و ترشح TRH می‌گردند. سایر هورمون‌ها و داروها نیز ممکن است بر روی آزاد شدن TRHیا TSH اثر بگذارند.

ب) تنظیم خودکار غده تیروئید

غده تیروئید خود می‌تواند میزان جذب یدید به درون غده و سنتز هورمون‌ها را از طریق مکانیسم‌های داخل تیروئیدی مستقل از TSH کنترل نماید. این مکانیسم‌ها در درجه اول وابسته به غلظت ید در داخل خون می‌باشد. مقادیر فراوان ید، آلی شدن یدید را مهار می‌نمایند (بلوک Wolff-Chaikoff شکل ۱–۳۸). در بعضی بیماری‌ها (مانند، تیروئیدیت هاشیموتو) این مکانیسم می‌تواند موجب مهار سنتز هورمون تیروئید و هیپوتیروئیدی گردد. هیپرتیروئیدی ممکن است بر اثر قطع بلوک Wolff-Chaikoff در افراد آسیب‌پذیر (مانند گواتر چندندولی) پدید آید.

پ) محرک‌های غیرطبیعی تیروئید

در بیماری گریوز (مراجعه به پایین) لنفوسیت‌ها یک آنتی‌بادی محرک گیرنده TSH([TSH-R Ab[stim) ترشح می‌کنند که به عنوان ایمونوگلوبولین محرک تیروئید (TSI) شناخته شده است. این ایمونوگلوبولین به گیرنده TSH پیوند شده و با روشی دقیقاً مشابه با TSH موجب تحریک غده تیروئید می‌شود. معهذا، مدت اثر آن خیلی طولانی‌تر از TSH است. گیرنده‌های TSH در فیبروسیت‌های کره چشم نیز یافت شده‌اند که در غلظت‌های بالای TSH-R Ab[stim] تحریک می‌شوند و می‌توانند باعث افتالموپاتی گردند.

■ فارماکولوژی پایه داروهای تیروئیدی و ضدتیروئیدی

هورمون‌های تیرویید

ساختمان شیمیایی

فرمول ساختمانی تیروکسین (T_4) و تری‌یدوتیرونین (T_3) و همچنین rT_3 در شکل ۲–۳۸ نشان داده شده است. تمام اینها به طور طبیعی به صورت ایزومرهای چپ‌گرد (L) هستند. ایزومر صناعی راست‌گرد (D) تیروکسین (دکستروتیروکسین) تقریباً ۴٪ فعالیت بیولوژیکی ایزومر (L) را دارا می‌باشد که این موضوع در میزان توانایی آنها در مهار ترشح TSH و اصلاح هیپوتیروئیدی مشخص می‌شود.

فارماکوکینتیک

T_4 در دوازدهه و ایلئوم بهتر جذب می‌گردد، جذب آن توسط عوامل داخل روده‌ای نظیر غذا، داروها، محیط اسیدی معده و محیط میکروبی روده تغییر می‌کند. فراهمی‌زیستی فرآورده‌های خوراکی فعلی L – تیروکسین به طور متوسط ۷۰ تا ۸۰٪ می‌باشد (جدول ۱–۳۸). به عکس، T_3 تقریباً به طور کامل جذب می‌شود (۹۵٪). به نظر می‌رسد کم‌کاری خفیف تیروئید تأثیری در جذب T_4 و T_3 نداشته باشد، ولی ممکن است در میگزدم شدید و همراه با ایلئوس، جذب آنها مختل گردد. این عوامل در تغییر درمان از فرم خوراکی به فرم تزریقی اهمیت دارند. جهت مصارف تزریقی، طریقه داخل وریدی برای هر دو هورمون ترجیح داده می‌شود.

جدول ۲-۳۸. مقادیر طبیعی آزمایشات کارکرد تیروئید.

نام آزمایش	مقدار طبیعی[1]	مقادیر در هیپرتیروییدی	مقادیر در هیپوتیروییدی
مقدار کل تیروکسین (T_4)	۴/۸-۱۰/۴µg/dL (۶۲-۱۳۴nmol/L)	کاهش	افزایش
مقدار کل تری‌یدوترونین (T_3)	۵۹-۱۵۶ng/dL (۰/۹-۲/۴nmol/L)	افزایش	نرمال یا کاهش
تیروکسین آزاد (T_4) (FT_4)[1]	۰/۸-۱/۴ng/dL (۱۰-۱۸pmol/L)	افزایش	کاهش
T3 آزاد (FT_3)	۱۶۹-۳۷۱pg/dL (۲/۶-۵/۷pmol/L)	افزایش	کاهش
هورمون تیروتروپیک (TSH)	۰/۴۵-۴/۱۲µIU/mL (۰/۴۵-۴/۱۲mIU/L)	کاهش	افزایش[2]
برداشت ^{123}I در ۲۴ ساعت	۳۵٪-۵٪	افزایش	کاهش
اتوآنتی‌بادی‌های تیروگلوبولین (Tg-ab)	<۴/۱۱IU/mL	معمولاً وجود دارد	اغلب وجود دارد
آنتی‌بادی‌های پراکسیداز تیرویید (TPA)	<۶۰U/mL	معمولاً وجود دارد	اغلب وجود دارد
اسکن ایزوتوپ با ^{123}I یا $^{99m}TcO_4$	نمای طبیعی	بزرگی منتشر غده	آزمون‌اندیکاسیون ندارد
بیوپسی آسپیراسیون با سوزن ظریف (FNA)	نمای طبیعی	آزمون موردی ندارد	آزمون‌اندیکاسیون ندارد
تیروگلوبولین سرم	زنان ۱/۵-۳۸/۵mcg/L مردان ۱/۴-۲۹/۲mcg/L	آزمون موردی ندارد	آزمون‌اندیکاسیون ندارد
آنتی‌بادی محرک گیرندهٔ TSH یا ایمونوگلوبین محرک تیروئید (TSI)	کمتر از ۱۴۰٪	در بیماری گریوز افزایش می‌یابد	آزمون موردی ندارد

۱) نتایج ممکن است در آزمایشگاه‌های مختلف متفاوت باشد.
۲) به استثنای هیپوتیروئیدی مرکزی.

در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید، کلیرانس متابولیک T_4 و T_3 هر دو افزایش یافته و نیمه عمر آنها کاهش می‌یابد؛ عکس این حالت در کم‌کاری تیروئید مشاهده می‌شود. داروهایی که موجب القاء آنزیم‌های میکروزومی کبد می‌شود (نظیر ریفامپین، فنی‌توئین، فنوباربیتال، کاربامازپین، مهارکننده تیروزین‌کیناز و مهارکننده پروتئاز HIV) موجب افزایش متابولیسم T_4 و T_3می‌گردند (جدول ۳-۳۸). علیرغم این تغییر در کلیرانس، غلظت هورمون در افراد سالم (با کارکرد طبیعی تیروئید) به دلیل پرکاری جبرانی تیروئید در حد طبیعی باقی می‌ماند. با این وجود، بیماران تحت درمان با هورمون جایگزین T_4 ممکن است برای حفظ اثرات بالینی، به افزایش دوز نیاز داشته باشند. در صورت تغییر در محل‌های اتصال هورمون، همین مکانیسم جبرانی روی خواهد داد. اگر جایگاه‌های TBG توسط حاملگی، استروژن‌ها یا مصرف قرص‌های ضدبارداری افزایش یابد، ابتدا هورمون آزاد پلاسما و میزان دفع آن کاهش می‌یابد. تا این که غلظت هورمون به حد طبیعی بازگردد. بنابراین، غلظت تام هورمون و میزان پیوند شده آن افزایش می‌یابد ولی غلظت هورمون آزاد و کلیرانس آن در حالت طبیعی باقی می‌ماند. عکس حالات فوق زمانی رخ می‌دهد که جایگاه پیوندی تیروئید کاهش می‌یابد.

مکانیسم اثر

مدلی برای چگونگی عمل هورمون تیروئید در شکل ۴-۳۸ ارائه شده است که اشکال آزاد هورمون‌های تیروئید را نشان می‌دهد. در این مدل T_4 و T_3 جدا از پروتئین‌های اتصالی، انتقال فعال وارد سلول می‌شوند. (مثلاً مونوکربوکسیلاز ترانسپورتر ۸ [MCT8]، MCT10، و پلی‌پپتید انتقال دهنده‌ی آنیون ارگانیک [OATP1C1]). جهش‌های در انتقال دهنده‌ها می‌تواند منجر به یک سندرم بالینی شامل عقب‌ماندگی ذهنی، میوپاتی، و سطوح پایین هورمون‌های T_4 (سندرم Allan-Herndon-Dudley) شود. در درون سلول، T_4 به وسیله ۵ - دیودناز به T_3 تبدیل شده و T_3 وارد هسته می‌گردد که در آنجا به یک پروتئین گیرنده اختصاصی متصل می‌شود. این گیرنده متعلق به خانواده‌ای از گیرنده‌ها است

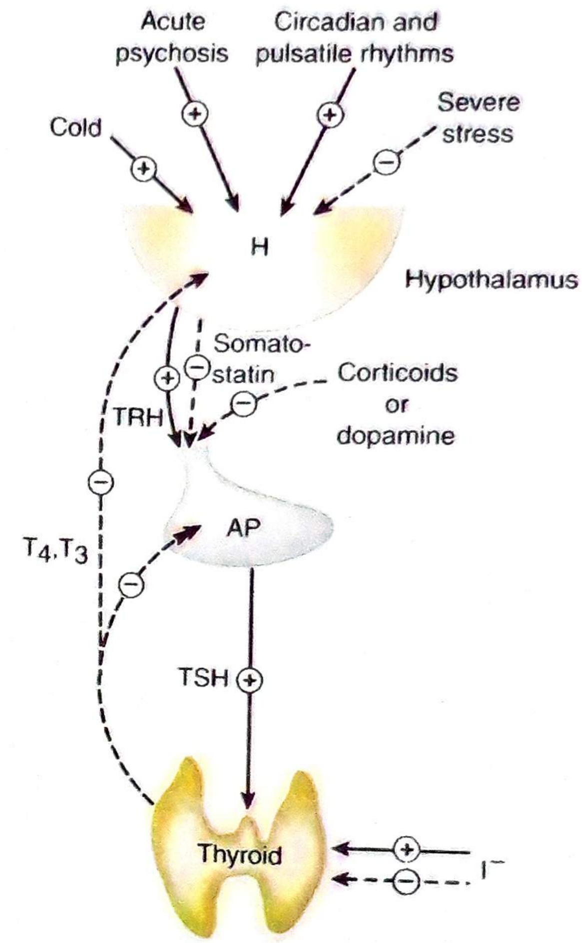
جدول ۳-۳۸. اثرات دارویی و عملکرد تیروئید.

داروها	اثرات دارویی
تغییر در ساخته شدن هورمون تیروئیدی	
دوپامین، لوودوپا، کورتیکواستروئیدها، سوماتواستاتین، متفورمین، بروموکریپتین، بکساروتن، کاربرگولین، اوکتروتید، IL-6، هروئین	مهار ترشح TRH یا TSH بدون ایجاد هیپوتیروئیدی یا هیپرتیروئیدی
یدیدها (شامل آمیودارون)، لیتیم، آمینوگلوتتیمید، تیوآمیدها، اتیونامید، مهارکننده تیروزین کیناز (سانی‌تینیب، سورافنیب، ایماتینیب)، مهارکننده‌های پروتئاز HIV	مهار ساخته‌شدن یا ترشح هورمون تیروئیدی با ایجاد هیپوتیروئیدی (یا گاهی هیپرتیروئیدی)
تغییر در انتقال هورمون تیروئیدی و مقدار کل T_4 و T_3 درسرم اما معمولاً بدون تغییر در FT_4 یا TSH	
استروژن، تاموکسی‌فن، رالوکسیفن، هروئین، متادون، میتوتان، ۵ - فلوئوراسیل، پرفنازین	افزایش TBG
آندروژن‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، استروئیدهای آنابولیک، دانازول، L - آسپاراژیناز، اسیدنیکوتینیک	کاهش TBG
سالیسیلات‌ها، فن‌کلوفناک، مفنامیک اسید، فوروسماید وریدی، هپارین	جابجایی T_3 و T_4 از TBG با هیپرتیورکسینمی گذرا
تغییر متابولیسم T_3 و T_4 با تغییر سطح سرمی T_3 و T_4 اما بدون تغییر دراندازه TSH (مگر این که درمان جایگزین تیروکسین دریافت شود)	
فنی‌توئین، کاربازماپین، فنوباربیتال، ریفامپین، ریفابوتین، نیکاردیپین، مهارکننده‌های تیروزین کیناز (مثلاً سانیتینیب، سورافنیب، ایماتینیب)، سرترالین، کوتیاپین	افزایش فعالیت آنزیمی کبد، تجزیه هورمون‌های تیروئیدی
یوپانوئیک اسید، ایپودات، آمیودارون، بتابلوکرها، کورتیکواستروئیدها، پروپیل تیواوراسیل، فلاوونوئید IL-6	مهار ´۵- دیودیناز با کاهش T_3 و افزایش rT_3
سایر تداخل‌ها	
کلستیرامین، کولستیپول، سیپروفلوکساسین، هیدروکسید آلومینیوم، سوکرالفیت، سولفونات پلی‌استیرن سدیم، سولفات آهن، رلوکسیفن، کربنات کلسیم، برن و سویا. کرومیوم پیکولینات، قهوه، مهارکننده پمپ پروتون، سولامر هیدروکلراید، بیسفوسفونات خوراکی، کولسولام، زغال، کایکسالات، اورلیستات	تداخل با جذب T_4
آلفا اینترفرون، اینترلوکین۲، اینترفرون بتا، لیتیوم، آمیودارون، مهارکننده تیروزین کیناز (مثلاً سانیتینیب، سورافینیب، ایماتینیب)	ایجاد بیماری خودایمن تیروئیدی با هیپرتیروئیدی یا هیپوتیروئیدی
تأثیر عملکرد تیرویید بر اثرات داروها	
دوز مورد نیاز وارفارین در هیپرتیروییدی کاهش و در هیپوتیروییدی افزایش می‌یابد.	ضدانعقاد
افزایش تولید گلوکز کبدی و عدم تحمل گلوکز در هیپرتیروییدی؛ اختلال در عملکرد انسولین و دفع گلوکز در هیپوتیروییدی	تنظیم گلوکز
دوز موردنیاز دیگوکسین در هیپرتیروییدی افزایش و در هیپوتیروییدی کاهش می‌یابد.	داروهای قلبی
آرامبخشی و سرکوب تنفس در هیپوتیروییدی افزایش و در هیپرتیروییدی کاهش می‌یابد.	داروهای آرامبخش یا مسکن

غلظت آنها در بافت‌های مختلف متفاوت است و این امر می‌تواند مسئول اثرات گوناگون T_3 در نسوج مختلف باشد.

به نظر می‌رسد اکثر اثرات تیروئید در فرایندهای متابولیک، ناشی از فعال شدن گیرنده‌های هسته‌ای می‌باشد که این امر منجر به افزایش تشکیل RNA و متعاقب آن سنتز پروتئین می‌شود؛ به عنوان مثال، افزایش تشکیل پروتئین Na^+/K^+ ATPase. این نظر با مشاهده اثرات هورمون در داخل بدن (in vivo) پس از تأخیر چندساعته یا چند روزه متعاقب تجویز دارو تأیید می‌گردد.

در اغلب نسوج حساس به هورمون، گیرنده‌های فراوان هورمون‌های تیروئید یافت می‌شود (هیپوفیز، کبد، کلیه، قلب، عضله اسکلتی، ریه و روده)، در حالی که تعداد این گیرنده‌ها در نسوجی که به این هورمون حساس نیستند (طحال، بیضه) محدود می‌باشد. مغز پاسخ آنابولیک به T_3 ندارد و دارای تعداد متوسطی گیرنده است. متناسب با توان بیولوژیک، تمایل گیرنده‌ها به T_4 حدوداً ده برابر کمتر از T_3 است. تعداد گیرنده‌های هسته جهت حفظ هومئوستاز بدن ممکن است دستخوش تغییراتی گردد. به عنوان مثال، در مواقع روزه‌داری غلظت سرمی هورمون T_3 و تعداد گیرنده‌های سلولی آن (هر دو) کاهش می‌یابند.



شکل ۳-۳۸. محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید. سایکوز حاد یا تماس طولانی با سرما ممکن است این محور را فعال کند. TRH هیپوتالاموسی موجب تحریک و آزادشدن TSH هیپوفیزی می‌شود، در حالی که سوماتواستاتین و دوپامین آن را مهار می‌کنند. TSH موجب تحریک سنتز T3و T4 و آزادشدن آنها از تیروئید می‌شود و آنها به نوبه خود موجب مهار سنتز و آزادشدن TRH و TSH می‌شوند. مقادیر کمی از یدید برای تولید هورمون لازم می‌باشد ولی مقادیر بالای آن موجب مهار سنتز و آزادشدن T3و T4 می‌گردد. AP، هیپوفیز قدامی. تأثیر تحریکی = فلش توپر؛ تأثیر مهاری = فلش مقطع، (H، هیپوتالاموس؛ AP، هیپوفیز قدامی).

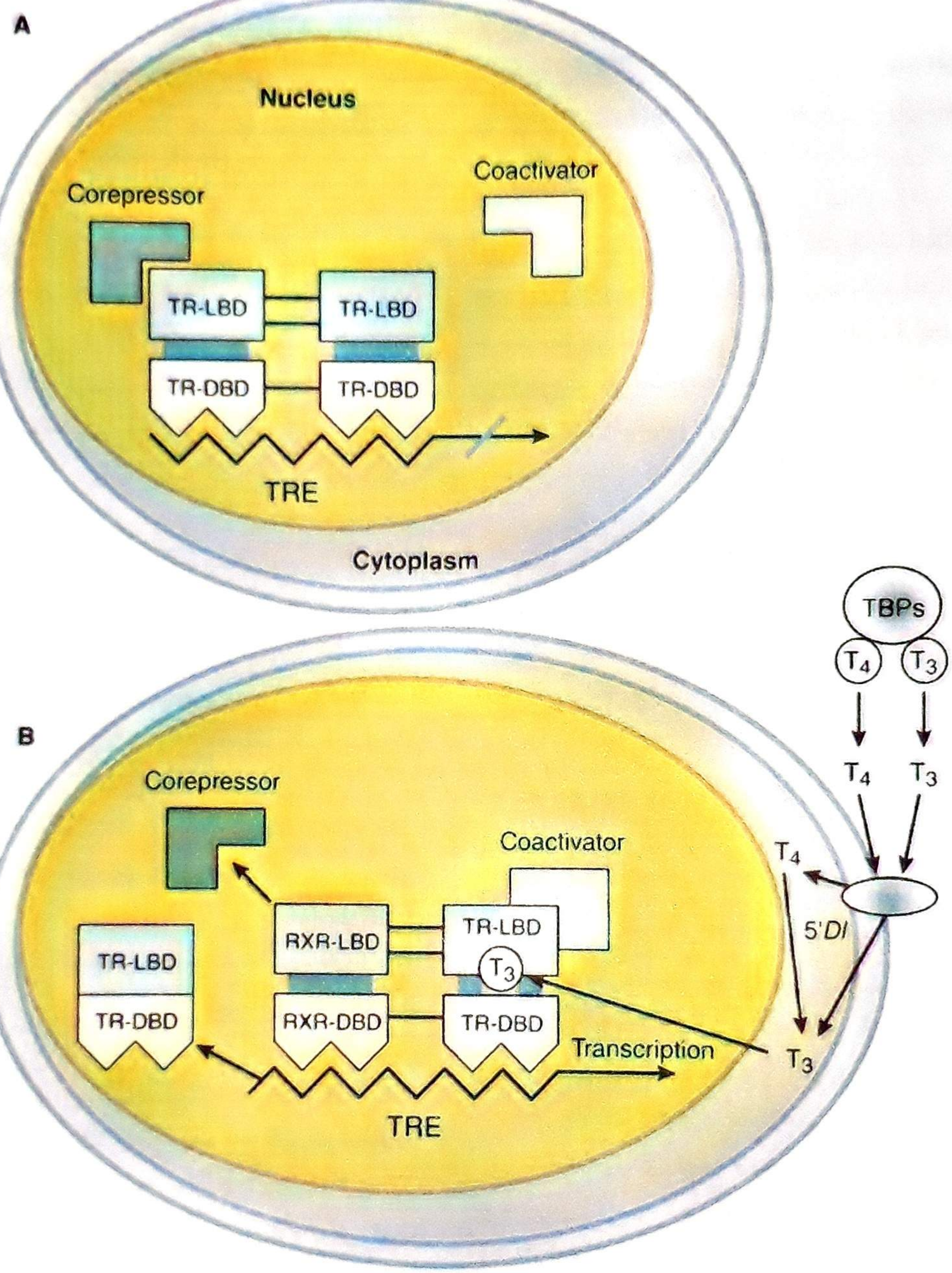
که با c-reb انکوژن هومولوگ هستند. (سایر گیرنده‌های این گروه شامل گیرنده هورمون استروئیدی و گیرنده‌های ویتامین A و D می‌باشند.) گیرنده T_3 به دو فرم α و β می‌باشد. جهش در هر دو ژن α و β با مقاومت عمومی به هورمون تیروئید مرتبط است. کشیدن سیگار و عوامل محیطی (به طور مثال poly chlorinated biphenyls) نیز می‌توانند در عملکرد و گیرنده تداخل ایجاد کنند.

اثرات هورمون‌های تیروئید

هورمون‌های تیروئید مسئول رشد، نمو، عملکرد و حفظ مطلوب تمامی بافت‌های بدن می‌باشند. مقادیر زیادی یا ناکافی به ترتیب منجر به نشانه‌ها و علایم هیپرتیروئیدیسم یا هیپوتیروئیدیسم می‌شود (جدول ۴-۳۸). چون T_3 و T_4 از نظر کیفی اثرات مشابهی دارند، در مبحث پیش رو تحت عنوان یک هورمون در نظر گرفته می‌شوند.

هورمون تیروئید جهت رشد و عملکرد بافت‌های عصبی، اسکلتی و تولیدمثلی حیاتی می‌باشد. اثرات آن وابسته به سنتز پروتئین و همچنین تقویت ترشح و عملکرد هورمون رشد است. محرومیت از تیروئید در اوایل زندگی منجر به عقب‌افتادگی ذهنی برگشت‌ناپذیر و نشانه‌های کوتولگی (dwarfism) می‌گردد که مشخص‌کننده کرتینیسم مادرزادی است.

اثرات این هورمون بر روی رشد و کالری‌زایی مربوط به تأثیراتی است که بر روی متابولیسم داروها و کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها، پروتئین‌ها و ویتامین‌ها دارد. بسیاری از این تغییرات به فعالیت سایر هورمون‌ها بستگی دارد (یا به وسیله آنها تعدیل می‌شود). از سوی دیگر، میزان ترشح و تجزیه تمامی هورمون‌های بدن، از جمله کاتکول‌آمین‌ها، کورتیزول، استروژن‌ها، تستوسترون و انسولین تحت تأثیر هورمون تیروئید قرار می‌گیرند.



شکل ۴-۳۸. مدلی از تعامل T_3 با گیرنده T_3. A: مرحله غیرفعال - دیمر گیرنده T_3 فاقد لیگاند به جزء پاسخ به هورمون تیرویید (TRE) متصل است و همزمان نسخه‌برداری از ژن مهار می‌شود. B: مرحله فعال - T_3 و T_4 در حالت متصل به پروتئین‌های اتصالی به تیروئید (TBPها)در گردش خون وجود دارند. یک سیستم انتقالی اختصاصی، هورمون‌های آزاد را به داخل سلول منتقل می‌کند. در داخل سیتوپلاسم، ۵َ - دیدیناز T_4 را به T_3 تبدیل می‌کند؛ سپس T_3 به هسته می‌رود. در این جا، T_3 به جایگاه اتصال لیگاند مونومر گیرنده تیرویید (TR) متصل می‌شود. این فرایند به گسیختگی هومودیمر TR و هترودیمریزاسیون با گیرنده رتینویید X(RXR) بر روی TRE منجر می‌شود، مهارکننده‌ها را جابجا می‌کند، و فعال کننده‌ها را متصل می‌نماید. مجموعه TR - فعال کننده نسخه‌برداری از ژن را فعال می‌سازد که منجر به تغییر در ساخت پروتئین و فنوتیپ سلولی می‌شود.

بسیاری از تظاهرات پرکاری تیروئید مشابه پرکاری دستگاه عصبی سمپاتیک می‌باشد (به ویژه در سیستم قلبی عروقی)، هر چند که همراه با افزایش کاتکولامین‌ها نیست. با تغییر در فعالیت تیروئید، تغییراتی در فعالیت آدنیلیل سیکلاز تحریک شده با کاتکول‌آمین بروز می‌کند که شاخص آن افزایش cAMP می‌باشد. یکی از توجیه‌های احتمالی عبارت از افزایش تعداد جایگاه‌های گیرنده بتا یا تشدید پیغام گیرنده بتا سایر علائم بالینی ناشی از افزایش فعالیت اپی‌نفرین که به طور نسبی با آنتاگونیست‌های

آدرنرژیک خنثی می‌شوند، عبارتند از: تأخیر در بسته شدن پلک (lid lag) و کشیدن شدن پلک به عقب (retraction)، لرزش، تعریق بیش از حد، اضطراب و عصبانیت. عکس این علایم بالینی در هیپوتیروئیدی مشاهده می‌شود (جدول ۴-۳۸).

فرآورده‌های تیروئید

جهت اطلاع از فرآورده‌های تیروئیدی در دسترس، به بخش پایانی این فصل مراجعه نمایید. این فراورده‌ها ممکن است به صورت صناعی (لووتیروکسین، لیوتیرونین، لیوتریکس) یا با منشأ حیوانی (پودر خشک شده تیروئید) باشند.

تجویز هورمون‌های تیروئیدی در افراد مبتلا به چاقی، خونریزی مهبلی غیرطبیعی، یا افسردگی (در مواردی که سطح هورمون‌های تیروئیدی طبیعی است) مؤثر نیستند و می‌توانند مضر باشند. مطالعات بالینی دقیق نشان داده که تجویز T_3 در بهبود افسردگی اثر مفیدی ندارد.

لووتیروکسین صناعی داروی انتخابی به عنوان جانشین هورمون تیروئید و درمان سرکوب کننده می‌باشد. برتری‌های آن عبارتند از پایداری، محتوای یکنواخت، قیمت ارزان، فقدان اثر آلرژن پروتئین خارجی، سهولت‌اندازه‌گیری سطح سرمی آن و نیمه عمر طولانی (۷ روز) که امکان تجویز یک بار در روز را فراهم می‌کند. علاوه بر این، T_4 در داخل سلول تبدیل به T_3 می‌گردد؛ بنابراین، تجویز T_4 ممکن است میزان موردنیاز هر دو هورمون را تأمین نماید. از فراورده‌های ژنریک لووتیروکسین می‌توان استفاده کرد، زیرا کارآیی آنها با محصولات تجاری قابل مقایسه بوده و بهای کمتری دارند. ترجیحاً بیمار باید روی یک فرآورده‌ی ثابت لووتیروکسین در هنگام تمام شدن دارو بماند تا از تغییر در فراهمی زیستی جلوگیری شود. یک کپسول تجاری ژله‌ای (Tirosint) دارای حلالیت سریع‌تر و کامل‌تر است و نسبت به نوع قرص کمتر تحت تأثیر pH معده یا قهوه قرار می‌گیرد.

هرچند لیوترونین T_3 سه تا چهار بار فعال‌تر از لووتیروکسین است، به دلیل نیمه عمر کوتاه‌تر (۲۴ ساعت)، لزوم تجویز دوزهای متعدد روزانه، و دشوار بودن تعیین سطح سرمی آن، برای درمان جایگزین به کار نمی‌رود. علاوه بر این، به دلیل فعالیت هورمونی زیاد و متعاقباً خطرات سمی روی قلب باید از تجویز T_3 در در بیماران قلبی اجتناب نمود. استفاده از ترکیب دوز ثابت تیروکسین که گران‌تر است و لیوترونین که به این ترکیب لیوتریکس می‌گویند و فرآورده‌ی تیروئید خشک شده نسبت به تجویز T_4 به تنهایی مؤثرتر نیست. این فرآورده بهتر است جهت سرکوب کوتاه مدت TSH به کار رود. تحقیقاتی در حال انجام است تا روشن کند که آیا T_3 در بیمارانی که پلئومورفیسم در ژن D_2 دارند و در حالی که درمان T_4 به تنهایی می‌شوند هنوز هم خستگی، افزایش وزن، و اختلال ذهنی دارند، مفید است یا نه.

استفاده از تیروئید خشک شده به جای فرآورده‌های صناعی هرگز توصیه نمی‌شود. معایبی چون خاصیت آنتی‌ژنی، ناپایداری، غلظت متغیر هورمونی و دشواری در پایش آزمایشگاهی بسیار بیشتر از محاسن این فرآورده‌ها نظیر بهای‌اندک است. مقادیر قابل توجهی از T_3 در بعضی از عصاره‌های تیروئید یافت می‌گردد و ممکن است افزایش قابل توجهی در میزان T_3 ایجاد نماید و در نتیجه موجب بروز مسمومیت شود. ۶۰mg (۱ گرم) عصاره تیروئید، ۱۰۰-۸۸ میکروگرم از لووتیروکسین و ۳۷/۵ میکروگرم از لیوتیرونین، معادل یکدیگر هستند.

تاریخ مصرف فرآورده‌های صناعی در حدود ۲ سال است، به ویژه اگر در شیشه‌های تیره نگهداری شوند تا دیدیناسیون خودبخودی به حداقل برسد. تاریخ مصرف عصاره تیروئید به درستی مشخص نیست اما در محیط خشک، کارآیی آن بهتر حفظ خواهد شد.

ترکیبات ضدتیروئیدی

فعالیت تیروئید و اثرات هورمونی آن را از طریق موادی که در تولید هورمون مداخله می‌نمایند و یا به وسیله ترکیباتی که پاسخ نسوج به هورمون تیروئید را تغییر می‌دهند، یا به وسیله تخریب غده توسط پرتودرمانی یا جراحی می‌توان کاهش داد. مواد گواترزا (goitrogens) ترکیباتی هستند که ترشح T_4 و T_3 را مهار نموده و موجب کاهش غلظت آنها در حدی پایین‌تر از نرمال می‌گردند و در نتیجه میزان TSH را زیاد و حجم غده را افزایش می‌دهند (گواتر). ترکیبات ضدتیروئیدی که به صورت بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل تیوآمیدها، یدیدها و ید رادیواکتیو هستند که متعاقباً مورد بحث قرار می‌گیرند.

تیوآمیدها (Thioamides)

از گروه تیوآمیدها **متی‌مازول** و **پروپیل تیواوراسیل** از عمده‌ترین داروهای مصرف در درمان تیروتوکسیکوز می‌باشند. در انگلستان **کاربی‌مازول** که در بدن تبدیل به متی‌مازول می‌شود، به طور وسیعی به کار می‌رود. متی‌مازول حدوداً ۱۰ مرتبه فعال‌تر از پروپیل تیواوراسیل می‌باشد و داروی انتخابی در بالغین و اطفال است. با توجه به عارضه هپاتیت شدید، پروپیل تیواوراسیل فقط باید در سه ماه اول حاملگی، در طوفان تیروئیدی و در افراد دچار عوارض جانبی متی‌مازول (به جز آگرانولوسیتوز و هپاتیت) مورد استفاده قرار گیرد. ساختمان شیمیایی این ترکیبات در شکل ۵-۳۸

جدول ۴-۳۸. تظاهرات تیروتوکسیکوز و هیپوتیروییدی

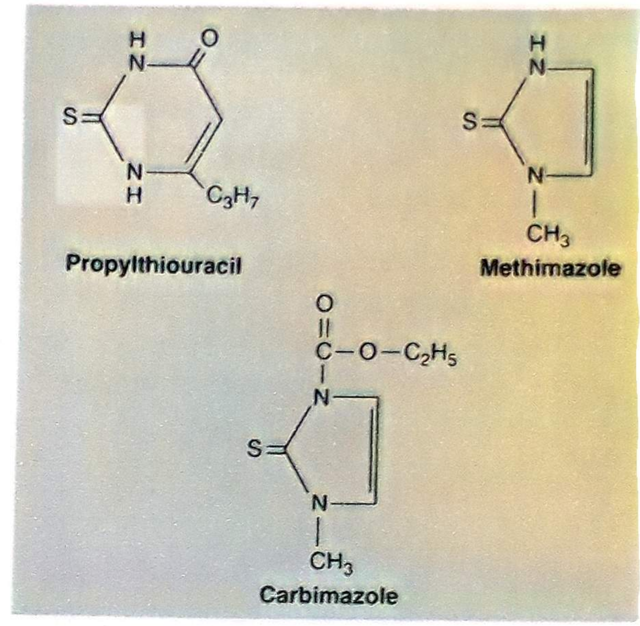
دستگاه	تیروتوکسیکوز	هیپوتیروییدی
پوست و ضمایم آن	پوست گرم و مرطوب، تعریق، عدم تحمل به گرما، موهای نازک و ظریف، ناخن‌های پلامر، درماتوپاتی پره تیبیال (بیماری گریوز)	پوست رنگ‌پریده و سرد، پوست پف کرده، پوست زرد، موهای خشک و شکننده، ناخن شکننده
صورت و چشم‌ها	بالاکشیده شدن پلک فوقانی و خیرگی نگاه، ادم دور چشم، اگزوفتالمی، دوبینی (بیماری گریوز)	افتادگی پلک، ادم دور چشم، کاهش قسمت تمپورال ابرو، پف آلودگی غیرگوده گذار صورت، زبان بزرگ، خشونت صدا
دستگاه قلبی - عروقی	کاهش مقاومت عروق محیطی، افزایش ضربان قلب و افزایش حجم ضربه‌ای و برون‌ده قلبی و فشار نبض، نارسایی احتقانی قلب با برون‌ده زیاد، آریتمی، آنژین صدری، افزایش آثار اینوتروپ و کرونوتروپ	افزایش مقاومت عروقی محیطی، کاهش ضربان قلب و حجم ضربه‌ای و برون‌ده قلبی و فشار نبض، نارسایی قلبی با برون‌ده پایین، تغییرات ECG: برادی کاردی، افزایش فاصله PR، موج T مسطح، ولتاژ پایین، تجمع مایع در پریکارد
دستگاه تنفسی	تنگی تنفس، کاهش تنفس، ظرفیت حیاتی	تجمع مایع در پلور، کاهش ونتیلاسیون و احتباس CO_2، آپنه‌ی خواب
دستگاه گوارش	افزایش اشتها، افزایش تعداد حرکات روده‌ای و اجابت مزاج، کاهش میزان پروتئین خون	کاهش اشتها، کاهش تعداد حرکات روده‌ای، یبوست و آسیت
دستگاه عصبی مرکزی	اضطراب، پرحرکتی، بی‌ثباتی عاطفی، آزردگی	لتارژی/خستگی، کندی عمومی اعمال ذهنی، نوروپاتی، ضعف و کرامپ عضله
دستگاه اسکلتی عضله	ضعف و خستگی عضلانی، افزایش رفلکسی عمقی تاندون، هیپرکلسمی، استئوپوروز	سفتی و خستگی عضلانی، کاهش رفلکس‌های عمقی تاندون، افزایش آلکالن فسفاتاز، AST، LDH
دستگاه کلیوی	پلی‌اوری خفیف، افزایش جریان خون کلیوی، افزایش GFR (میزان فیلتراسیون گلومرولی)	کاهش و اختلال دفع آب، کاهش جریان خون کلیوی، کاهش GFR (میزان فیلتراسیون گلومرولی)
دستگاه خونساز	افزایش خون‌سازی، آنمی[1]	کاهش خون‌سازی، آنمی
دستگاه تولیدمثل	بی‌نظمی قاعدگی، آمنوره، کاهش باروری، افزایش متابولیسم استروئیدهای گنادی	افزایش خونریزی قاعدگی، ناباروری، کاهش میل جنسی، ناتوانی جنسی، کاهش اسپرم، کاهش متابولیسم استروئیدهای گنادی
دستگاه متابولیک	افزایش میزان متابولیسم پایه، بالانس منفی نیتروژن، هیپرگلیسمی، افزایش اسیدهای چرب آزاد، کاهش کلسترول و تری‌گلیسریدها، افزایش تجزیه هورمون-ها، افزایش نیاز به ویتامین‌های محلول در آب و چربی، افزایش سم‌زدایی داروها، کاهش نیاز به وارفارین	کاهش میزان متابولیسم پایه، مختصراً تعادل مثبت نیتروژن، تأخیر تجزیه انسولین همراه با زیادی حاسیت به انسولین، افزایش کلسترول و تری‌گلیسریدها، هیپوناترمی، کاهش تجزیه هورمونی، کاهش نیاز به ویتامین‌های محلول در آب و چربی، کاهش سم‌زدایی داروها، افزایش نیاز به وارفارین.

۱) کم‌خونی ناشی از هیپرتیروئیدی غالباً نورموکروم و به علت گردش زیاد RBC می‌باشد. ولی کم‌خونی ناشی از هیپوتیروئیدی ممکن است نورموکروم، هیپرکروم یا هیپوکروم باشد و می‌تواند ناشی از کاهش میزان تولید، کاهش جذب آهن، جذب اسیدفولیک، یا به علت کم‌خونی خودایمن پرنیسیوز باشد. LDH: لاکتیک دهیدروژناز؛ AST: آسپارتات آمینوترانسفراز.

نشان داده شده است. گروه تیوکاربامید برای فعالیت ضدتیروئیدی این ترکیبات جنبه اساسی دارد.

فارماکوکینتیک

متی‌مازول به طور کامل جذب می‌شود ولی سرعت آن متغیر است. متی‌مازول به راحتی در غده تیروئید تجمع می‌یابد و حجم توزیع آن مشابه پروپیل تیواوراسیل است. دفع آن آهسته‌تر از پروپیل تیواوراسیل است؛ ۷۰-۶۵٪ از یک دوز مصرفی در عرض ۴۸ ساعت وارد ادرار می‌گردد. پروپیل تیواوراسیل به سرعت جذب شده و پس از یک ساعت سطح سرمی آن به حداکثر می‌رسد. فراهم زیستی ۵۰ تا ۸۰ درصدی دارو ممکن است ناشی از جذب ناکامل یا متابولیسم عبور اول کبدی باشد. حجم توزیع آن تقریباً برابر با آب کلی بدن است و در غده تیروئید تجمع می‌یابد. عمده یک دوز مصرفی پروپیل تیواوراسیل توسط کلیه‌ها به صورت گلوکورونید غیرفعال در عرض ۲۴ ساعت از بدن دفع می‌گردد.



شکل ۵-۳۸. ساختار تیوآمیدها. بخش تیوکاربامیدی به صورت رنگی مشخص شده است.

نیمه عمر پلاسمایی این ترکیبات (۱/۵ ساعت برای پروپیل تیواوراسیل و ۶ ساعت برای متی‌مازول) تأثیراندکی در مدت تأثیر ضدتیروئیدی یا فواصل تجویز دارد زیرا این داروها هر دو در غده تیروئید تجمع می‌یابند. در مورد پروپیل تیواوراسیل، تجویز دارو هر ۶ تا ۸ ساعت معقول است، چون یک دوز منفرد ۱۰۰ میلی‌گرمی این دارو آلی‌شدن ید را به میزان ۶۰٪ برای مدت ۷ ساعت می‌تواند مهار نماید. چون یک دوز منفرد ۳۰ میلی‌گرمی متی‌مازول یک اثر ضدتیروئیدی را بیش از ۲۴ ساعت اعمال می‌کند، یک دوز منفرد روزانه ممکن است در درمان هیپوتیروئیدی خفیف تا شدید مؤثر باشد.

این دو ترکیب تیوآمیدی هر دو از سد جفتی عبور می‌کنند و توسط تیروئید جنین تغلیظ می‌شوند؛ به این دلیل در زمان حاملگی این داروها باید با احتیاط مورد استفاده قرار گیرند. به دلیل خطر هیپوتیروییدی در جنین، هر دو تیوآمید جزء گروه D داروها طبقه‌بندی می‌شوند (یعنی شواهدی از خطر برای جنین انسان در دسترس است، فصل ۵۹). مصرف پروپیل تیواوراسیل در سه ماه اول حاملگی ترجیح داده می‌شود، زیرا این دارو به طور قوی‌تری به پروتئین پیوند می‌شود و بنابراین از جفت دشوارتر عبور می‌نماید. علاوه بر این، متی‌مازول هر چند نادر با مالفورماسیون مادرزادی همراه است. هر دو تیوآمید با غلظت کم در شیر ترشح می‌شوند، اما شیردادن خطری برای نوزاد به حساب نمی‌آید.

فارماکودینامیک

تیوآمیدها با مکانیسم‌های متعددی عمل می‌کنند. مهمترین اثر آنها جلوگیری از سنتز هورمون توسط مهار پراکسیداز است که منجر به مهار واکنش‌های آلی شدن ید و مهار ارگانیفیکاسیون ید می‌گردد. علاوه بر این، آنها از جفت‌شدن یدوتیروزین‌ها جلوگیری می‌کنند. این داروها تأثیری بر برداشت یدید توسط تیروئید ندارند. فقط پروپیل تیواوراسیل و نه متی‌مازول، آزادشدن ید از T_4 و T_3 را در نسوج محیطی کاهش می‌دهند (شکل ۱-۳۸). چون سنتز این هورمون‌ها بیش از آزادشدن آنها توسط این داروها تحت تأثیر قرار می‌گیرد، شروع اثرات این ترکیبات آهسته می‌باشد و غالباً سه تا چهار هفته وقت لازم است تا با از بین رفتن ذخایر T_4 در بدن، اثرات ضدتیروئیدی آنها ظاهر گردد.

سمیت

عوارض جانبی این داروها در ۱۲-۳٪ از بیماران تحت درمان دیده می‌شود. اکثر این عوارض در همان ابتدای درمان بروز می‌کنند، به ویژه تهوع و ناراحتی گوارشی. تغییر در حس چشایی یا بویایی ممکن است با مصرف متی‌مازول رخ دهد. شایع‌ترین عارضه جانبی یک راش ماکولوپاپولی خارش‌دار است (۶-۴٪) که گاه با نشانه‌هایی چون تب همراه می‌شود. عوارض جانبی نادر شامل بثورات کهیری، واسکولیت، واکنش‌های شبه لوپوسی، لنفادنوپاتی، هیپوپروترومبینمی، درماتیت اگزوفولیاتیو و پلی‌سروزیت و آرترالژی حاد می‌باشند. ریسک ابتلا به هپاتیت شدید، که گاهی منجر به مرگ می‌شود، با مصرف پروپیل تیواوراسیل گزارش شده است (اخطار جعبه سیاه)، پس این دارو نباید در کودکان و بزرگسالان استفاده شود مگر این که گزینه‌ای دیگر در دسترس نباشد. زردی کلستاتیک با متی‌مازول شایع‌تر از تیواوراسیل هست. افزایش بدون علامت سطح ترانس آمینازها هم ممکن است رخ دهد.

خطرناک‌ترین عارضه آگرانولوسیتوز می‌باشد؛ این عارضه‌ای ناشایع اما بالقوه مهلک است. آگرانولوسیتوز (تعداد گرانولوسیت <۵۰۰ سلول در هر سی‌سی) در ۰/۵-۰/۱٪ از بیماران تحت درمان با تیوآمیدها روی می‌دهد، اما خطر آن در بیماران مسن و در افراد تحت درمان با دوزهای بالای متی‌مازول (بیش از ۴۰mg در روز) در طی ۹۰ روز اول مصرف، افزایش می‌یابد. این واکنش معمولاً به دنبال قطع دارو به سرعت برگشت می‌کند اما ممکن است برای درمان عفونت‌های ایجاد شده، به آنتی‌بیوتیک درمانی نیاز باشد. فاکتورهای محرک کلونی (نظیر G-CSF؛ فصل ۳۳) ممکن است بازگشت گرانولوسیت‌ها را تسریع نمایند. بروز حساسیت متقاطع میان پروپیل تیواوراسیل و متی‌مازول در حدود ۵۰٪ است؛ لذا، تغییر رژیم درمانی (و استفاده از تیوآمید دیگر) به هنگام بروز واکنش‌های شدید توصیه نمی‌گردد.

مهارکننده‌های آنیونی

آنیون‌های یک ظرفیتی نظیر پرکلرات (ClO_4^-)، پرتکنتات (TcO_4^-) و تیوسیانات (SCN^-) می‌توانند برداشت یدید توسط غده تیروئید را از طریق رقابت با انتقال یدید مهار کنند. چون این اثرات می‌توانند توسط مقادیر زیاد یدید مهار گردند، تأثیر این مواد تا حدودی غیرقابل پیش‌بینی است.

استفاده عمده بالینی از پرکلرات پتاسیم برای ممانعت از جذب مجدد یدید توسط تیروئید در بیمارانی است که دچار هیپرتیروئیدی ناشی از یدید هستند (مثلاً هیپرتیروئیدی ناشی از آمیودارون). البته از این ماده به ندرت به طور بالینی استفاده می‌شود، زیرا مشخص شده است که می‌تواند موجب کم‌خونی آپلاستیک گردد.

یدیدها (iodides)

قبل از معرفی تیوآمیدها در دهه ۱۹۴۰ یدیدها مهمترین داروهای ضدتیروئیدی بودند؛ امروزه ندرتاً به تنهایی برای درمان به کار می‌روند.

فارماکودینامیک

یدیدها چندین اثر بر روی تیروئید دارند. آنها از آلی‌شدن ید جلوگیری می‌کنند، آزادشدن هورمون را مهار می‌نمایند و در مواردی که‌اندازه غده تیروئید بزرگ می‌شود، موجب کاهش‌اندازه و عروق آن می‌گردند. در افراد مستعد، تجویز یدیدها ممکن است موجب بروز هیپرتیروئیدی (پدیده jod-basedow) یا زمینه‌ساز بروز هیپوتیروئیدی گردند.

در مقادیر فارماکولوژیک (بیش از 6mg روزانه) اثر عمده یدیدها، مهار آزادشدن هورمون است که احتمالاً از طریق مهار پروتئولیز تیروگلوبولین صورت می‌گیرد. پیشرفت سریع در بهبود علایم ناشی از تیروتوکسیکوز در عرض ۲ تا ۷ روز مشاهده می‌گردد. بنابراین یدیدها در درمان طوفان تیروئید با ارزش هستند. علاوه بر این، یدیدها باعث کاهش‌اندازه، عروق و شکنندگی غده در موارد هیپرپلازی تیروئید می‌شوند و در نتیجه در آمادگی بیمار قبل از عمل جراحی تیروئید مفید می‌باشند.

مصارف بالینی یدیدها

از معایب درمانی یدیدها افزایش ذخیره ید موجود در غده تیروئید است که ممکن است موجب تأثیر شروع اثرات درمانی تیوآمیدها گردد و یا مانع استفاده از درمان ید رادیواکتیو برای مدت چند هفته شود. بنابراین، یدیدها باید بعد از شروع درمان با تیوآمید تجویز شده و در صورت نیاز به درمان با ید رادیواکتیو باید از تجویز یدیدها خودداری نمود. یدیدها نباید به تنها استفاده شوند، زیرا غده از اثر مهارکنندگی ید طی مدت ۲ تا ۸ هفته «فرار» می‌کند و قطع آن ممکن است عوارض شدید تیروتوکسیکوز را در یک غده تیروئید سرشار از ید ایجاد کند. باید از استفاده طولانی مدت یدیدها در دوران حاملگی اجتناب شود، چون یدیدها از جفت عبور می‌کنند و می‌توانند باعث ایجاد گواتر در جنین گردند. در اورژانس‌های پرتوتابی، چنانچه یدید پتاسیم قبل از مواجهه با اشعه تجویز شود، آثار بلوک‌کنندگی تیروئید توسط یدید پتاسیم می‌تواند از غده در مقابل آسیب بعدی حفاظت نماید.

سمیت

عوارض جانبی ید (iodism) غیرشایع بوده و در اکثر موارد با قطع دارو برگشت می‌کنند. این عوارض عبارتند از بثورات آکنه‌ای شکل (مشابه با برومیسم)، تورم غدد بزاقی، زخم‌های مخاطی، کونژونکتیویت، رینوره، تب دارویی، طعم فلز در دهان، اختلالات خونریزی‌دهنده و ندرتاً واکنش‌های آنافیلاکتیک.

ید رادیواکتیو

^{123}I تنها ایزوتوپ مصرفی در درمان تیروتوکسیکوز است (سایر انواع برای مقاصد تشخیصی به کار می‌روند). زمانی که به صورت املاح سدیم از طریق خوراکی مصرف می‌گردد، به سرعت جذب شده و سپس در تیروئید تغلیظ می‌گردد و به مخازن فولیکولی غده تیروئید وارد می‌شود. اثرات درمانی آن مربوط به ساطع نمودن اشعه بتا می‌باشد که نیمه عمر مؤثر آن ۵ روز بوده و میزان نفوذپذیری آن ۲۰۰۰-۴۰۰ میکرومتر است. در عرض چند هفته پس از درمان، تخریب پارانشیم تیروئیدی رخ می‌دهد و آثاری مانند تورم و نکروز اپی‌تلیال، پاره شدن فولیکول‌ها، ادم و ارتشاح لکوسیتی بروز می‌کند. فواید ید رادیواکتیو شامل سهولت مصرف، تأثیر مناسب، قیمت ارزان و عدم وجود درد است. ترس از آسیب‌های ژنتیکی ناشی از اشعه، لوسمی و نئوپلازی وجود داشته است. با این وجود، بیش از ۵۰ سال تجربه بالینی در مصرف ید رادیواکتیو نشان داده است که چنین ترسی جنبه واقعیت به خود نگرفته است. ید رادیواکتیو نباید برای زنان حامله یا مادران شیرده تجویز گردد، زیرا این دارو از جفت عبور می‌کند و در شیر مادر ترشح می‌شود.

داروهای مسدد گیرنده آدرنرژیک

داروهای مسدد گیرنده بتای فاقد فعالیت ذاتی سمپاتومیمتیک (مثل متوپرولول، پروپرانولول، آتنولول)، داروهای کمکی مؤثری در درمان تیروتوکسیکوز هستند، زیرا بسیاری از این علایم از علایمی تقلید می‌کنند که با تحریک سمپاتیک همراهند. پروپرانولول داروی مسدودکننده بتا است که بیش از همه مورد مطالعه قرار گرفته و در

درمان تیروتوکسیکوز به کار رفته است. بلوکرهای بتا علایم بالینی هیپرتیروییدی را تغییر نمی‌دهند. پروپرانولول با دوز بیش از ۱۶۰mg/d ممکن است با مهار تبدیل محیطی T_4 به T_3، سطح T_3 را در حدود ۲۰٪ کاهش دهد.

فارماکولوژی بالینی داروهای تیروئیدی و ضدتیروئیدی

هیپوتیروئیدی

هیپوتیروئیدی سندرمی است ناشی از کمبود هورمون تیروئید که عمدتاً به صورت یک کندی قابل برگشت در تمام اعمال بدن تظاهر می‌نماید (جدول ۴–۳۸). در نوزادان و کودکان، به صورت عقب‌افتادگی قابل ملاحظه رشد و نمو بروز می‌نماید که منجر به کوتولگی و عقب‌ماندگی ذهنی غیرقابل بازگشت می‌گردد.

سبب‌شناسی و بیماریزایی هیپوتیروئیدی در جدول ۵–۳۸ آورده شده است. هیپوتیروئیدی می‌تواند همراه و یا بدون بزرگی تیروئید (گواتر) باشد. تشخیص آزمایشگاهی هیپوتیروئیدی در بالغین به سهولت با مشاهده مجموعه کاهش تیروکسین آزاد (یا کاهش‌اندکس تیروکسین آزاد) و افزایش TSH سرم صورت می‌گیرد (جدول ۲–۳۸).

شایع‌ترین علت هیپوتیروئیدی در آمریکا، در حال حاضر، احتمالاً تیروئیدیت هاشیموتو می‌باشد که ناشی از یک اختلال ایمونولوژیک در افراد دارای زمینه مناسب ژنتیکی است. شواهد ایمونولوژیک این بیماری، وجود ایمنی هومورال در حضور آنتی‌بادی‌های ضدتیروئیدی و حساسیت لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های تیروئیدی است. همچنین جهش‌های ژنتیکی که قبلاً بحث شد و برخی از داروها هیپوتیروئیدی را ایجاد می‌کنند (شکل ۵–۳۸).

درمان هیپوتیروئیدی

غیر از هیپوتیروئیدی ناشی از داروها که فقط با حذف ماده سرکوب‌کننده بهبود می‌یابد، در سایر موارد استفاده از درمان جایگزین مناسب خواهد بود. بهترین فراورده لووتیروکسین است (به صورت ژنریک یا براند). مطالعات متعددی نشان داده‌اند که درمان لووتیروکسین توأم با لیوتیرونین نسبت به درمان لووتیروکسین به تنهایی بهتر نیست، اگرچه برخی از بیماران به درمان لووتیروکسین به تنهایی، خوب جواب نمی‌دهند. تفاوت‌های ژنتیکی در دیدینازها یا انتقال دهنده‌های هورمون ممکن است علت عدم تأثیرگذاری این درمان باشد.

تفاوت‌هایی در جذب تیروکسین وجود دارد؛ همچنین دوز با توجه به سن و وزن متفاوت است. نوزادان و کودکان بیشتر از بالغین نیاز به T_4 (برای هر کیلوگرم از وزن بدن)دارند. مقدار مصرف برای یک شیرخوار ۶–۱ ماهه به طور متوسط روزانه ۱۵–۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم می‌باشد، در حالی که مقدار مصرف متوسط در بالغین روزانه حدوداً ۱/۷ میکروگرم بر کیلوگرم (۰/۸ میکروگرم /lb روزانه) یا ۱۲۵ میکروگرم روزانه است. بالغین مسن‌تر (سن بیش از ۶۵ سال) نیاز به دوز کمتر (۱/۶ میکروگرم بر کیلوگرم روزانه یا ۰/۷ میکروگرم /lb روزانه) تیروکسین دارند. در بیماران نیازمند درمان سرکوبگر بعد از تیروئیدکتومی به دلیل کانسر تیروئید، دوز میانگین T_4 تقریباً ۲/۲ میکروگرم بر کیلوگرم در روز یا ۱ میکروگرم / lb است. نیاز به دوز بالاتر تیروکسین در بیماران مبتلا به بیماری سلیاک و گاستریت هلیکوباکترپیلوری گزارش شده است که بعد از شروع درمان دوز کمتر تیروکسین لازم خواهد بود.

از آنجا که تداخل با غذاهای خاص (مثل سبوس و سویا، قهوه) و داروها (جدول ۳–۳۸)، می‌تواند جذب تیروکسین را مختل کند، دارو باید با معدهٔ خالی مصرف شود (مثلاً ۶۰ دقیقه قبل از غذا یا چهار ساعت بعد از غذا یا در زمان خواب) تا سطح TSH در محدوده‌ی بهینه‌ی ۰/۵–۲/۵mIU/L حفظ شود. نیمه عمر طولانی ۷ روزهٔ تیروکسین سبب می‌شود که روزانه تنها در یک نوبت آن را مصرف نمود. کودکان تحت درمان باید از نظر رشد و نمو مرتباً کنترل گردند. قبل از تجویز تیروکسین باید TSH و تیروکسین آزاد سرم‌اندازه‌گیری شوند تا از تغییرات سرمی جلوگیری شود. پس از شروع مصرف دارو حدوداً ۸–۶ هفته لازم است تا غلظت تیروکسین سرم به حالت پایدار و ثابتی در خون برسد. بنابراین تغییر دوز دارو باید به آهستگی صورت گیرد.

در بیماران جوان‌تر یا آنها که مبتلا به نوع بسیار خفیف بیماری هستند، هورمون مورد نیاز را از همان ابتدا با دوز کامل می‌توان استفاده نمود. در بیماران مسن (>۵۰ سال) بدون بیماری قلبی، لووتیروکسین را می‌توان با دوز ۵۰ میکروگرم در روز آغاز کرد. در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی مزمن، بیماران مسن مبتلا به بیماری قلبی زمینه‌ای، درمان باید با دوز پایین آغاز شود. در چنین بیمارانی، لووتیروکسین در ابتدا به میزان ۱۲/۵–۲۵µg در روز برای ۲ هفته تجویز می‌گردد و سپس هر ۲ هفته، ۱۲/۵–۲۵mcg بر آن افزوده می‌شود تا این که هورمون‌های تیروئید به حد طبیعی برسند و یا اثرات سمی بروز نماید. قلب بیماران مسن نسبت به غلظت تیروکسین موجود در جریان خون بسیار حساس است و در صورت ظهور آنژین صدری و یا آریتمی قلبی، لازم است که فوراً تجویز دارو قطع گردد و یا دوز آن کاهش یابد.

اثرات سمی تیروکسین مستقیماً وابسته به غلظت سرمی هورمون می‌باشد. در کودکان، بی‌قراری، بی‌خوابی و تسریع بلوغ استخوانی و رشد ممکن است ناشی از مسمومیت با تیروکسین باشد. در بالغین، عصبانیت، عدم تحمل به گرما، حملات تپش قلب

جدول ۵–۳۸. سبب‌شناسی و بیماریزایی هیپوتیروئید.

علت	بیماریزایی	گواتر	شدت هیپوتیروئیدی
تیروئیدیت هاشیموتو	تخریب خودایمن تیروئید	در ابتدا ظاهر می‌شود ولی سپس از بین می‌رود	خفیف تا شدید
داروها[1]	اختلال در ساخت هورمون[2]	وجود دارد	خفیف تا متوسط
اختلال در تولید هورمون	اختلال سنتز T_4 به دلیل کمبود آنزیم	وجود دارد	خفیف تا شدید
پرتوتابی، I^{131}،پرتو ایکس، برداشتن تیروئید	تخریب یا برداشتن غده	وجود ندارد	شدید
مادرزادی (کرتینیسم)	عدم تشکیل تیروئید یا تیروئید نابجا، کمبود ید، آنتی‌بادی‌های مهارکننده‌ی گیرنده TSH	ممکن است وجود داشته باشد یا وجود نداشته باشد.	شدید
ثانویه (کمبود TSH)	بیماری هیپوفیز یا هیپوتالاموس	وجود ندارد	خفیف

۱) یدیدها، لیتیم، فلوراید، آمینوسالیسیلیک اسید، آمیودارون، فنیل بوتازون، تیوآمیدها، پرکلرات اتیونامید، تیوسیانات، سیتوکین‌ها (اینترفرون - اینترلوکین)، بکساروتن، مهارکننده تیروزین کیناز و غیره. جدول ۳–۳۸ را ببینید.
۲) در مورد پاتوژن‌های خاص به جدول ۳–۳۸ مراجعه شود.

و تاکی‌کاردی یا کاهش وزن بدون توجیه ممکن است از علایم مسمومیت با تیروکسین باشند. اگر این علایم موجود بود، کنترل TSH و FT_4 سرم اهمیت دارد (جدول ۲–۳۸) که تعیین می‌نماید علایم فوق‌الذکر در رابطه با افزایش بیش از حد تیروکسین خون می‌باشند یا علت دیگری دارند. درمان درازمدت و بیش از حد با T_4 به ویژه در افراد مسن می‌تواند خطر بروز فیبریلاسیون دهلیزی و استئوپوروز تسریع‌یافته را افزایش دهد.

مشکلات خاص درمان هیپوتیروئیدی

الف) میگزدم و بیماری شریان کرونر

چون میگزدم غالباً در افراد مسن مشاهده می‌شود، معمولاً همراه با بیماری کرونر قلب می‌باشد. در چنین حالتی، سطح پایین سرمی هورمون تیروئید، قلب را در مقابل نیازهای فزاینده به اکسیژن که می‌تواند منجر به آنژین صدری یا انفارکتوس میوکارد گردد، محافظت می‌نماید. به منظور جلوگیری از پیشرفت آریتمی، آنژین صدری، فیبریلاسیون دهلیز، یا انفارکتوس حاد میوکارد، اصلاح میگزدم باید با احتیاط انجام گیرد تا این وقایع قلبی رخ ندهد. اگر جراحی شریان کرونراندیکاسیون داشته باشد، ابتدا باید آن را انجام داد و سپس میگزدم را با تجویز تیروکسین اصلاح نمود.

ب) کمای میگزدم

کمای میگزدم مرحله پایانی هیپوتیروئیدی درمان نشده است که همراه با ضعف پیشرونده، گیجی و منگی، افت درجه حرارت، کندی تنفس، هیپوگلیسمی، هیپوناترمی، مسمومیت با آب، شوک و مرگ باشد.

درمان کمای میگزدم از اورژانس‌های پزشکی است. بیمار باید در واحد مراقبت ویژه درمان شود، چون ممکن است لوله‌گذاری و تهویه مکانیکی لازم گردد. بیماری‌های همراه نظیر عفونت یا نارسایی قلبی باید به طور مناسبی تحت درمان قرار گیرند. در بیماران مبتلا به کمای میگزدم باید تمامی داروها از طریق وریدی تجویز گردند، چون جذب دارو از سایر راه‌ها به کندی صورت می‌گیرد. مایعات داخل وریدی باید با احتیاط تجویز شوند تا از مصرف بیش از حد مایع پیشگیری گردد. در این بیماران جایگاه‌های خالی پیوند T_4 و T_3 سرمی به مقدار فراوانی وجود دارد و قبل از اینکه غلظت آزاد تیروکسین سرمی موجب تأثیر در متابولیسم نسوج گردند، باید این محل‌های پیوند اشباع شوند. از این رو، درمان انتخابی کمای میگزدم عبارت است از تجویز دوز بارگذاری (loading dose) لووتیروکسین به صورت داخل وریدی که معمولاً ۴۰۰–۳۰۰ میکروگرم در ابتدا تجویز می‌شود و سپس با تجویز ۱۰۰–۵۰ میکروگرم روزانه ادامه می‌یابد. T_3 وریدی با دوز ۲۰–۵ میکروگرم شروع می‌شود و با دوز ۱۰–۲/۵ میکروگرم هر ۸ ساعت می‌تواند ادامه پیدا کند، اما ممکن است اثر سمی آن بر قلب بیشتر بوده و پایش مشکل‌تر باشد. در بیماران مسن و کودکان و نیز بیماران با بیماری قلبی یا آریتمی همزمان دوزهای کمتر T_3 و T_4 باید تجویز شوند. هیدروکورتیزون به صورت داخل وریدی در صورتی که بیمار دچار نارسایی آدرنال یا هیپوفیز باشد، تجویز می‌گردد ولی در اغلب بیماران دچار میگزدم اولیه احتمالاً لازم

نمی‌باشد. مسکن‌های مخدر و خواب‌آورها باید با احتیاط فراوان مصرف شوند.

پ) هیپوتیروئیدی و حاملگی

زنان حامله مبتلا به کم‌کاری تیروئید غالباً سیکل‌های بدون تخمک‌گذاری دارند و تا زمان اصلاح عارضه فوق این بیماران دچار نازایی نسبی هستند. این امر منجر به استفاده وسیع از هورمون‌های تیروئید در درمان نازایی شده است؛ اگر چه شواهدی دال بر مفیدبودن این هورمون‌ها غیر از مواردی که هیپوتیروئیدی در کار باشد، در دست نمی‌باشد. در یک زن حامله مبتلا به هیپوتیروئیدی که تیروکسین دریافت می‌کند، این مسئله حائز اهمیت است که مقدار دوز مصرفی تیروکسین باید در حد کافی باشد، چون تکامل ابتدایی مغزی جنین وابسته به تیروکسین مادری است. در بسیاری از بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی، یک افزایش نسبی در میزان دوز تیروکسین (در حدود ۳۰-۲۵٪) در دوران حاملگی ضروری می‌باشد تا این که سطح TSH سرم به حد طبیعی برسد، به نظر منطقی است که به خانم‌ها مشاوره داد که ۲۵mcg تیروکسین اضافی را بلافاصله بعد از حاملگی مصرف کنند و تیروکسین را از ویتامین‌ها حداقل ۴ ساعت با فاصله مصرف کنند. به دلیل افزایش TBG مادر، و در نتیجه، افزایش سطح تام T_4، دوز کافی تیروکسین مادر تضمین می‌کند که TSH در طیف ۰/۱-۳mIU/L باقی بماند (مثلاً سه ماههٔ اول ۰/۱-۲/۵mIU/L؛ سه ماهه‌ی دوم ۰/۲-۳mIU/L؛ سه ماهه‌ی ۰/۳-۳mIU/L) و T_4 توتال در سطح بالای طیف نرمال یا بالاتر از آن قرار گیرد.

ت) هیپوتیروئیدی بدون علامت

منظور از هیپوتیروییدی بدون علامت افزایش سطح TSH همزمان با سطح طبیعی هورمون‌های تیروییدی است که در ۱۰-۴٪ از کل جمعیت دیده می‌شود، اما در ۲۰٪ زنان بالای ۵۰ سال وجود دارد. در هر بیمار لووتیروکسین باید براساس خطرها و منافع درمان، تجویز شود. محققین معتقدند که تجویز هورمون تیرویید در مواردی که سطح TSH فراتر از ۱۰mU/L باشد، لازم است، در حالی که برای مقادیر پایین‌تر TSH، پایش دقیق TSH توصیه می‌شود.

ث) هیپوتیروییدی دارویی

هیپوتیروییدی دارویی (جدول ۳-۳۸) به خوبی به تجویز لووتیروکسین جواب می‌دهد، اگر مجبور باشیم که داروی مسبب را ادامه دهید، در مورد هیپوتیروییدی ناشی از آمیودارون، تجویز لووتیروکسین ممکن است حتی بعد از قطع دارو لازم باشد، زیرا نیمه عمر آمیودارون بسیار طولانی است.

هیپرتیروئیدی

هیپرتیروئیدی، یا تیروتوکسیکوز، سندرم بالینی است که متعاقب مواجه شدن نسوج بدن با مقادیر زیادی از هورمون تیروئید به وجود می‌آید (جدول ۴-۳۸).

بیماری گریوز

شایع‌ترین شکل هیپرتیروئیدی، بیماری گریوز یا گواتر سمی منتشر است. علایم و نشانه‌های بیماری گریوز در (جدول ۴-۳۸) آورده شده است.

پاتوفیزیولوژی

به نظر می‌رسد که بیماری گریوز یک اختلال خودایمن است که در آن یک نقص ژنتیکی در لنفوسیت‌های T سرکوب‌کننده موجب می‌شود که لنفوسیت‌های T کمک‌کننده، لنفوسیت‌های B را تحریک کرده و باعث تولید آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های تیروئیدی گردند. یکی از این آنتی‌بادی‌ها به نام آنتی‌بادی محرک گیرنده TSH (TSH-R Ab[stim]) علیه جایگاه گیرنده TSH در غشاء سلول‌های تیروئیدی عمل می‌کند و موجب تحریک رشد و فعالیت سلول‌های تیروئیدی می‌شود. زمینه‌ی ژنتیکی بیماری گریوز در قفقازی‌ها HLA-B8 و HLA-DR3، در چینی‌ها HLA-Bw46 و HLA-B5، و در آمریکایی‌های آفریقایی تبار HLA-B17 است. بهبود خودبخودی روی می‌دهد اما ممکن است به چندین سال درمان ضدتیرویید زمان نیاز داشته باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

در اکثر بیماران هیپرتیروئید T_4، T_3، FT_4 و FT_3 همگی افزایش می‌یابند و TSH سرکوب می‌گردد (جدول ۲-۳۸). جذب ید رادیواکتیو نیز معمولاً به شکل بارزی افزایش می‌یابد. آنتی‌بادی‌های ضدتیروگلوبولین، پراکسیدازتیروئیدی و TSH-R Ab[stim] اغلب یافت می‌شوند.

درمان بیماری گریوز

سه روش اصلی برای کنترل هیپرتیروئیدی عبارتند از: درمان با داروهای ضدتیروئیدی، برداشتن تیروئید از طریق جراحی و تخریب غده تیروئید با ید رادیواکتیو.

الف) درمان با داروهای ضدتیروئیدی

دارودرمانی مفیدترین روش در بیماران جوان با غده تیروئید کوچک و نوع خفیف بیماری است. متی‌مازول (داروی ترجیحی) یا پروپیل تیواوراسیل تا زمانی که بیماری بهبود یابد ادامه می‌یابد. این نوع

درمان تنها روشی است که موجب سالم ماندن غده تیرویید می‌شود، ولی نیاز به یک دوره درمانی طولانی مدت و مراقبت دارد (۱۸-۱۲ ماه) و در ضمن ۶۰-۵۰٪ احتمال عود بیماری نیز وجود دارد.

متی‌مازول بر پروپیل تیواوراسیل ارجح است (بجز در بارداری و طوفان تیروئیدی) چرا که احتمال آسیب کبدی کم‌تری دارد و می‌توان آن را یک بار در روز مصرف کرد و این خود احتمال مصرف دارو را زیاد می‌کند. درمان ضدتیروئیدی معمولاً با مقادیر زیاد و منقسم دارو شروع می‌شود ولی زمانی که بیمار از نظر بالینی طبیعی شد (euthyorid)، درمان نگهدارنده با یک دوز روزانه ادامه می‌یابد. معهذا، تیروتوکسیکوز خفیف تا نسبتاً شدید اغلب می‌تواند با تجویز یک دوز منفرد متی‌مازول به مقدار ۴۰mg-۲۰ به مدت ۸-۴ هفته به منظور طبیعی کردن سطح هورمون آغاز شود. دوز نگهدارنده ۱۵mg-۵ یک بار در روز می‌باشد. نوع دیگر درمان معمولاً با پروپیل تیواوراسیل به میزان ۱۵۰mg-۱۰۰ هر ۶ یا ۸ ساعت شروع می‌شود و به تدریج مقدار دوز مصرفی کاهش می‌یابد و به دوز نگهدارنده ۱۵۰mg-۵۰ یک بار در روز می‌رسد. علاوه بر مهار آلی‌شدن ید، پروپیل تیواوراسیل تبدیل T_4 به T_3 را نیز مهار می‌کند، بنابراین سطح هورمون فعال شده را خیلی سریع‌تر از متی‌مازول پایین می‌آورد. بهترین راهنمای بالینی برای بهبود، کاهش‌اندازه گواتر است. تست‌های آزمایشگاهی که در کنترل سیر درمان مفید هستند عبارتند از: FT_3 سرمی، FT_4 و سطح سرمی TSH.

واکنش به داروهای ضدتیروئیدی در بالا شرح داده شدند. یک راش خفیف اغلب می‌تواند با تجویز داروهای آنتی‌هیستامین کنترل گردد. چون واکنش جدی‌تر آگرانولوسیتوز اغلب به شکل گلودرد یا تب بالا بروز می‌نماید، در بیماران تحت درمان با داروهای ضدتیروئیدی، در صورت بروز این علایم باید بلافاصله دارو قطع شده و بیمار تحت توجهات سریع پزشکی قرار گیرد. شمارش و افتراق گلبول‌های سفید کشت گلو در چنین مواردی توصیه می‌شود و متعاقباً باید تحت درمان با آنتی‌بیوتیک مناسب قرار گیرند. درمان در صورت افزایش قابل توجه در ترانس‌آمینازها (۲ تا ۳ برابر سطوح نرمال) باید قطع گردد.

ب) تیروئیدکتومی

خارج ساختن تقریباً کامل تیروئید، درمان انتخابی در بیماران مبتلا به تیروئید خیلی بزرگ یا گواتر چندندولی است. این بیماران تا زمان طبیعی شدن هورمون‌های تیروئید، تحت درمان با داروهای ضدتیروئیدی قرار می‌گیرند (حدوداً ۶ هفته). علاوه بر این، ۱۴-۱۰ روز قبل از عمل جراحی، محلول‌های اشباع شده یدید پتاسیم به مقدار ۵ قطره دو بار در روز به منظور کاهش پرعروقی غده تیروئید و تسهیل جراحی تجویز می‌شود. در حدود ۹۰-۸۰٪ از بیمارانی که تیروئید آنها تقریباً به طور کامل برداشته شده، به درمان با هورمون‌های تیروئید نیاز خواهند داشت.

پ) ید رادیواکتیو

در درمان با ید رادیواکتیو از ید ۱۳۱ استفاده می‌شود که در اکثر بیماران بالای ۲۱ سال این نوع درمان ترجیح داده می‌شود. در بیماران بدون بیماری قلبی، دوز درمانی می‌تواند فوراً به مقدار ۱۲۰-۸۰ میکروکوری بر گرم از وزن تخمینی غده تیروئید (براساس میزان برداشت) تجویز گردد. در بیماران مبتلا به بیماری قلبی یا تیروتوکسیکوز شدید و در بیماران مسن، مطلوب این است که تا طبیعی شدن هورمون‌های تیروئید از داروهای ضدتیروئیدی (ترجیحاً متی‌مازول) استفاده شود. داروها ۲ تا ۳ روز قبل از تجویز RAI قطع می‌شوند تا با احتباس RAI تداخل نکنند، اما می‌توانند بعد از ۳ تا ۵ روز دوباره شروع شوند و بعد تدریجاً طی ۴ تا ۶ هفته کاهش پیدا کنند تا عملکرد تیروئید طبیعی شود. باید از مصرف یدیدها در حین درمان با ید رادیواکتیو جهت به حداکثر رساندن جذب آن اجتناب نمود. ۶ تا ۱۲ هفته پس از مصرف ید رادیواکتیو، غده تیروئید چروکیده می‌شود و معمولاً بیمار طبیعی یا هیپوتیروئید می‌شود. در پاره‌ای از بیماران که به درمان تا ۳ ماه بعد از تجویز RIA پاسخ نمی‌دهند تجویز دوم ید رادیواکتیو ممکن است لازم گردد. مهمترین عارضه درمان با ید رادیواکتیو هیپوتیروئیدی ممکن است در حدود ۸۰٪ از بیماران بروز کند. سطوح سرمی FT_4 و TSH باید کنترل شوند. وقتی هیپوتیروئیدی ظاهر گردد، لازم است بلافاصله از لووتیروکسین به میزان ۱۵۰mcg-۵۰ روزانه از راه خوراکی استفاده شود.

ت) درمان‌های کمکی در درمان ضدتیروئید

در جریان مرحله حاد تیروتوکسیکوز، داروهای مسدد بتا و بدون فعالیت ذاتی سمپاتیک، در بیماران سمپاتوماتیک ۶۰ سال به بالا، آنهایی که ضربان قلب بیش از ۹۰ بار در دقیقه دارند، و در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی بسیار مفید می‌باشند. داروهای مهارکننده‌ی گیرنده‌ی β مقدار ۴۰mg-۲۰ هر ۶ ساعت، یا متوپرولول، ۵۰mg-۲۵ خوراکی هر ۶ تا ۸ ساعت، موجب مهار تاکی‌کاردی، افزایش فشارخون و فیبریلاسیون دهلیزی می‌گردد. پروپرانولول با طبیعی شدن سطح سرمی تیروکسین، به تدریج قطع می‌گردد. دیلتیازم به مقدار ۱۲۰mg-۹۰ سه تا چهار بار روزانه، می‌تواند در کنترل تاکی‌کاردی در بیمارانی که مصرف مسددهای بتا ممنوع می‌باشد به کار گرفته شود (مثلاً در مبتلایان به آسم). قابل توجه است که سایر داروهای مسدد کانال کلسیم دی هیدروپیریدین ممکن است به‌اندازه‌ی دیلتیازم یا وراپامیل مؤثر نباشند. رژیم غذایی کامل و استفاده از ویتامین‌ها ضروری است.

باربیتورات‌ها شکسته شدن T_4 را شتاب می‌بخشند (با القا بر آنزیم‌های کبدی) و این دارو می‌تواند هم به عنوان آرامبخش و هم به عنوان پایین آورنده سطوح سرمی کلستیرامین) با افزایش دفع T_4 به مدفوع، سطح T_4 را به سرعت کاهش می‌دهند.

گواتر سمی چندندولی و گواتر سمی با ندول منفرد

این اشکال هیپرتیروئیدی عمدتاً در زنان مسن مبتلا به گواتر ندولی پدید می‌آیند. FT_4 کمی افزایش یافته و یا طبیعی است، ولی T_3 یا FT_3، شدیداً افزایش می‌یابد. آدنوم‌های سمی منفرد را می‌توان به وسیله جراحی یا درمان با ید رادیواکتیو درمان نمود. گواتر چندندولی سمی معمولاً همراه با یک گواتر بزرگ بوده و بهترین روش درمان آن، آماده‌سازی بیمار به وسیله متی‌مازول (ترجیحاً) یا پروپیل-تیواوراسیل و متعاقباً خارج ساختن تقریباً کامل تیروئید خواهد بود.

تیروئیدیت تحت حاد

در جریان مرحله حاد عفونت‌های ویروسی غده تیروئید، پارانشیم تیروئید تخریب می‌شود و هورمون‌های ذخیره شده به صورت گذر آزاد می‌شوند. حالت مشابهی در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو رخ می‌دهد. این دوره گذرای تیروتوکسیکوز، *هیپرتیروئیدی خودبه‌خود بهبودیابنده*[1] نامیده می‌شود. درمان‌های حمایتی نظیر مصرف داروهای مسدد گیرنده‌ی β بدون فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی (مثل پروپرانولول) جهت کنترل تاکی‌کاردی و استفاده از آسپیرین یا NSAIDهای جدیدتر جهت کنترل درد موضعی و تب معمولاً تنها اقدام ضروری می‌باشند. کورتیکوستروئیدها ممکن است در موارد شدید جهت کنترل التهاب ضروری گردند.

مشکلات اختصاصی

طوفان تیروئیدی

طوفانی تیروئیدی یا حملات تیروتوکسیکوز، به معنای ظهور تمام علایم و نشانه‌های تیروتوکسیکوز به طور حاد و شدید می‌باشد که به شکل سندرم تهدیدکننده حیات بروز می‌نماید. درمان فوری ضروری می‌باشد. پروپرانولول ۸۰-۶۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۴ ساعت یا ۲mg-۱ به صورت تزریق آهسته داخل وریدی هر ۵ تا ۱۰ دقیقه تا مقدار نهایی ۱۰mg، یا اسمولول ۵۰mg/kg/min-۱۰۰ جهت کنترل تظاهرات شدید قلبی - عروقی مفید می‌باشد. در صورتی که مصرف مهارکننده‌های گیرنده β به علت بیماری آسم یا نارسایی شدید قلبی جایز نباشد، جهت کنترل فشارخون و تاکی‌کاردی، دیلتیازم به مقدار ۱۲۰mg-۹۰ خوراکی در ۳ یا ۴ دوز منقسم یا ۱۰mg-۵ در ساعت به صورت انفوزیون وریدی (فقط در بیماران آسمی) داده می‌شود. ترشح هورمون‌های تیروئید از غده با تجویز محلول اشباع یدید پتاسیم، به مقدار ۵ قطره خوراکی هر ۶ ساعت که ۱ ساعت بعد از دادن تیوآمیدها شروع می‌شود، را می‌توان سرکوب کرد. سنتز هورمون با تجویز پروپیل تیواوراسیل با دوز بارگیری ۱۰۰۰mg-۵۰۰ ، و در ادامه به مقدار ۲۵۰mg خوراکی هر ۴ ساعت مهار می‌شود. اگر بیماران قادر به دریافت پروپیل تیواوراسیل از راه خوراکی نباشند، می‌توان یک فرمولاسیون از این دارو را تهیه نمود و از طریق رکتال به مقدار ۴۰۰mg هر ۶ ساعت به صورت تنقیه احتباسی تجویز نمود. متی‌مازول نیز می‌تواند به وسیله تجویز از طریق رکتال با دوز ۸۰mg-۶۰ در روز به کار رود. هیدروکورتیزون به مقدار ۵۰mg داخل وریدی هر ۶ ساعت بیمار را در مقابل شوک محافظت می‌نماید و با مهار تبدیل T_4 به T_3، سطح خونی مواد فعال کننده تیروئید را در خون سریعاً پایین می‌آورد.

درمان حمایتی برای کنترل تب، نارسایی قلبی و هر بیماری زمینه‌ای که ممکن است بروز طوفان تیروئیدی را تسهیل کند، ضروری می‌باشد. در شرایط نادری که روش‌های درمانی ذکر شده جهت کنترل عارضه فوق کافی نمی‌باشد، از مواد جاذب اسیدهای صفراوی (مثلاً کلستیرامین)، پلاسمافرز یا دیالیز صفاقی جهت پایین آوردن غلظت سرمی تیروکسین استفاده شده است.

افتالموپاتی

اگرچه افتالموپاتی شدید نادر است، اما درمان آن مشکل می‌باشد. احتمال خطر ۲۰-۱۵٪ برای بدتر شدن بیماری شدید چشمی ممکن است بعد از RAI، به خصوص در آنهایی که سیگار می‌کشند وجود داشته باشد. برای درمان این عارضه نیاز به درمان مؤثر بیماری تیروئید می‌باشد و معمولاً توسط برداشتن کامل تیروئید با عمل جراحی یا تجویز رادیواکتیو همراه با پردنیزون صورت می‌پذیرد (ادامه مطلب). علاوه بر این، درمان موضعی ممکن است ضروری باشد، مثلاً بالا قراردادن سر برای کاهش ادم اطراف چشم و استفاده از اشک مصنوعی برای رفع خشکی قرنیه. قطع مصرف سیگار جهت جلوگیری از پیشرفت افتالموپاتی باید توصیه گردد. برای موارد شدید واکنش التهابی حاد، یک دوره درمان کوتاه‌مدت پردنیزون خوراکی به مقدار روزانه ۱۰۰mg-۶۰ به مدت ۱ هفته و بعد ۱۰۰mg-۶۰ یک روز در میان و آنگاه قطع تدریجی دارو در ۶ تا ۱۲ هفت ممکن است مؤثر باشد. اگر درمان با استروئید موفقیت‌آمیز نبوده یا مصرف آن مجاز نباشد، پرتودرمانی خلف کره چشم به کمک اشعه متمرکز و پرانرژی X اغلب موجب بهبود قابل

1. spontaneously resolving hyperthyroidism

توجه این فرایند حاد می‌گردد. تهدید به کوری یک‌اندیکاسیون استفاده از جراحی به منظور کاهش فشار کره چشم است. برای اصلاح عوارض باقیمانده پس از مرحله حاد بیماری ممکن است جراحی پلک یا عضلات چشم ضروری باشد.

درموپاتی

درموپاتی یا میگزدم جلوی تیبیا (pretibial) اغلب با استعمال کورتیکواستروئیدها به طور موضعی در منطقه مبتلا و پوشاندن آن با پانسمان بسته بهبود می‌یابد.

تیروتوکسیکوز در جریان آبستنی

مطلوب آن است که تیروتوکسیکوز زنانی که در سنین باروری هستند، قبل از آبستنی، توسط برداشتن غده به طور ناکامل[1] از طریق جراحی و یا با استفاده از ^{131}I به طور قطعی درمان گردد تا از شدت گرفتن بیماری در جریان حاملگی یا بعد از زایمان جلوگیری شود. اگر در جریان آبستنی تیروتوکسیکوز بروز نماید، مصرف ید رادیواکتیو مجاز نمی‌باشد. چون از جفت می‌گذرد و ممکن است به تیروئید جنین آسیب برساند. در سه ماهه اول می‌توان بیمار را با پروپیل تیواوراسیل (ریسک تراتوژنی آن کمتر از متی‌مازول است) تحت درمان قرار داد و سپس متی‌مازول می‌تواند در بقیه حاملگی جهت جلوگیری از آسیب احتمالی کبد به کار رود. مقدار مصرف پروپیل تیواوراسیل باید حداقل مقدار لازم جهت کنترل بیماری باشد (یعنی کمتر از ۳۰۰mg روزانه)، چون ممکن است عمکرد غده تیروئید جنین را تحت تأثیر قرار دهد. به جای آن، تیروئیدکتومی ساب‌توتال می‌تواند در سه ماه وسط رخ دهد. دادن هورمون تیروئید جهت ایجاد تعادل در حاملگی ضروری است.

بیماری گریوز در نوزاد

بیماری گریوز ممکن است در نوزاد تازه متولد شده به علت عبور TSH-R Ab[stim] از جفت و تحریک تیروئید نوزاد و یا به علت انتقال ژنتیکی صفت بیماری به جنین بروز نماید. مطالعات آزمایشگاهی افزایش تیروکسین آزاد، افزایش چشمگیر T_3 و کاهش TSH (برخلاف نوزادان طبیعی که TSH آنها در بدو تولد بالا می‌باشد) را نشان می‌دهند. TSH-R Ab[stim] معمولاً در سرم مادر و کودک، هر دو، یافت می‌شود.

اگر بیماری گریوز در نوزاد به علت TSH-R Ab[stim] مادر به وجود آمده باشد، معمولاً خود به خود در عرض ۴ تا ۱۲ هفته بهبود می‌یابد و در این مدت غلظت TSH-R Ab[stim] جنین کاهش می‌یابد. معهذا، به دلیل این که نوزاد در معرض استرس شدید متابولیک قرار دارد، درمان دارویی ضروری می‌باشد. درمان شامل استفاده از پروپیل تیواوراسیل با دوز روزانه ۵-۱۰mg/kg در دوزهای منقسم هر ۸ ساعت؛ همچنین محلول لوگول (شامل ۸mg یدید در هر قطره) به مقدار یک قطره هر ۸ ساعت و پروپرانولول روزانه به مقدار ۲mg/kg در دوزهای منقسم می‌باشد. درمان حمایتی دقیق ضروری می‌باشد. اگر نوزاد خیلی بدحال باشد، پردنیزون ۲mg/kg روزانه به صورت خوراکی در دوزهای منقسم، به مهار تبدیل T_4 به T_3 کمک می‌کند. این داروها به تدریج با بهبود تابلوی بالینی کاهش یافته و در مدت ۶ تا ۱۲ هفته قطع می‌گردند.

هیپرتیروئیدی بدون علامت

منظور از هیپرتیروئیدی بدون علامت افت سطح TSH همزمان با سطح طبیعی هورمون‌های تیروئیدی است. سمیت قلبی (مانند فیبریلاسیون دهلیزی) به ویژه در سالمندان، و بیماران دارای بیماری قلبی زمینه‌ای نگرانی اصلی است. محققین معتقدند که درمان هیپرتیروییدی در افراد دارای TSH کمتر از ۰/۱mIU/L لازم است، در حالی که مهار کمتر TSH به پایش دقیق سطح TSH نیاز دارد.

تیروتوکسیکوز ناشی از آمیودارون

علاوه بر آنهایی که به علت آمیودارون به هیپوتیروئیدی مبتلا می‌شوند، در حدود ۳٪ بیمارانی که آمیودارون دریافت می‌کنند، به هیپرتیروئیدی دچار خواهند شد. دو نوع تیروتوکسیکوز ناشی از آمیودارون گزارش شده‌اند: ناشی از ید (نوع I) که اغلب در افرادی با بیماری تیروئیدی زمینه‌ای (از جمله گواتر چند ندولی) روی می‌دهد؛ و یک تیروئیدیت التهابی (نوع II) که در افراد فاقد بیماری تیروئید به دلیل نشت هورمون تیروئید به گردش خون روی می‌دهد. درمان نوع I به تیوآمیدها نیاز دارد، در حالی که نوع II به گلوکوکورتیکوییدها اغلب با هم تجویز می‌شوند. اگر امکان داشته باشد، آمیودارون باید قطع شود؛ با این حال، بهبود سریع به دلیل نیمه عمر طولانی آن میسر نیست.

گواتر غیرسمی

گواتر غیرسمی سندرمی است که در آن غده تیروئید بدون تولید بیش ازاندازه هورمون بزرگ می‌شود. بزرگ شدن تیروئید معمولاً به علت ترشح بیش از حد TSH ثانوی به سنتز ناکافی هورمون می‌باشد. شایع‌ترین دلیل گواتر غیرسمی در سراسر جهان کمبود یدید است، ولی در آمریکا، تیروئیدیت هاشیموتو علت شایع آن می‌باشد. دلایل با شیوع کمتر عبارتند از: جهش‌های رده‌ی سلولی زایا یا

1. subtotal

اکتسابی در ژن‌های درگیر در تولید هورمون، رژیم غذایی گواترزا، نئوپلاسم (ادامه مطلب).

در مورد گواتر ناشی از کمبود یدید بهترین درمان تجویز پیشگیرانه یدید است. مقدار مناسب مصرف روزانه یدید ۲۰۰-۱۵۰ میکروگرم است. مصرف نمک‌های یددار و اضافه کردن یدات به آرد و نان از منابع بسیاری عالی در تأمین ید رژیم غذایی می‌باشد. در مناطقی که یددار کردن نمک یا مصرف یدات مشکل باشد، تجویز یک محلول روغن خشخاش یددار از طریق عضلانی برای مدتی طولانی ید غیرآلی بدن را تأمین می‌نماید.

گواتر ناشی از خوردن مواد گوارترزا با حذف این مواد گواترزا و یا اضافه نمودن تیروکسین به حد کافی برای سرکوب تحریک TSH درمان می‌شود. همچنین در تیروئیدیت هاشیموتو و در اختلال تولید هورمون، درمان با تیروکسین به حد کافی یعنی به مقدار mcg۲۰۰-۱۵۰ روزانه خوراکی، موجب مهار TSH هیپوفیز، بهبود تدریجی گواتر و اصلاح هیپوتیروئیدی می‌گردد.

نئوپلاسم‌های تیروئید

نئوپلاسم‌های غده تیروئید ممکن است خوش‌خیم (آدنوم‌ها) یا بدخیم باشند. تست تشخیصی اصلی، بیوپسی آسپیراسیون با سوزن ظریف و ارزیابی سیتولوژیک است. پزشک ضایعات خوش‌خیم را زیرنظر می‌گیرد؛ اگر علایم انسداد موضعی به وجود آید، پزشک ضایعه را به کمک جراحی خارج می‌کند. درمان لووتیروکسین جهت سرکوب ندول‌های خوش‌خیم به ویژه در مناطق باید کافی توصیه نمی‌گردد. درمان کارسینوم تیروئید عبارت است از برداشتن کامل غده تیروئید و بعد از عمل جراحی تجویز ید رادیواکتیو (در بعضی بیماران) و تجویز تیروکسین جایگزین در سراسر عمر. جهت ارزیابی موارد عود برخی از انواع بدخیمی‌های تیروئید لازم است تا هورمون جایگزین تیروکسین برای ۴ تا ۶ هفته قطع گردد که موجب بروز علایم هیپوتیروئیدی می‌گردد. به هنگام بالابودن TSH، در صورتی که افزایش در تیروگلوبولین سرم (به عنوان شاخص تومور) یا پاسخ مثبت در اسکن ید رادیواکتیو مشاهده شود، احتمال عود تومور مطرح خواهد بود. از سوی دیگر، تجویز TSH انسانی نوترکیب (Thyrogen) می‌تواند بدون نیاز به قطع تیروکسین (و بروز هیپوتیروئیدی) جهت ارزیابی عود تومور به کار رود. TSH انسانی نوترکیب به صورت داخل عضلانی یک بار در روز برای ۲ روز تجویز می‌شود. در این جا نیز، افزایش تیروگلوبولین سرم یا مثبت شدن اسکن ید رادیواکتیو، دال بر عود سرطان تیروئید خواهد بود.

خلاصه: داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های تیروئید

زیرگروه	مکانیسم اثر و اثرات	اندیکاسیون‌ها	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
فرآورده‌های تیروئیدی			
• لووتیروکسین (T_4) • لیوتیرونین (T_3)	با فعال‌سازی گیرنده‌های هسته‌ای، باعث بروز ژن همراه با تشکیل RNA و ساخت پروتئین می‌شود.	هیپوتیروئیدی	به جدول ۱-۳۸ مراجعه کنید. حداکثر اثر ۶ تا ۸ هفته پس از آغاز درمان مشاهده می‌شو. سمیت: به جدول ۴-۳۸ مراجعه کنید.
داروهای ضدتیروئید			
تیوآمیدها			
• پروپیل تیواوراسیل (PTU) • متی‌مازول	واکنش‌های پراکسیداز تیروئیدی را مهار می‌کند. آلی‌سازی ید را متوقف می‌کند. یدبرداری از T_4 و T_3 را در بافت‌های محیطی مهار می‌کند. (مخصوصاً PTU)	هیپرتیروئیدی	خوراکی.مدت اثر ۶ تا ۸ ساعت (PTU) ۲۴ ساعت (متی‌مازول). آغاز اثر با تأخیر است. سمیت: تهوع، ناراحتی گوارشی، بثورات، آگرانولوسیتوز، هپاتیت (PTU)، هیپوتیروئیدی
یدیدها			
• محلول لوگل	آلی‌سازی و آزادسازی هورمون را مهار می-	آماده‌سازی برای	خوراکی.آغاز حاد در عرض

زیرگروه	مکانیسم اثر و اثرات	اندیکاسیون‌ها	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
• یدید پتاسیم	کند.اندازه و میزان عروق غده را کاهش می‌دهد.	برداشتن تیروئید به کمک جراحی	۲ تا ۷ روز. سمیت: نادر
بتابلوکرها			
• پروپرانولول	مهار گیرنده‌های بتا آدرنرژیک. مهار تبدیل T_4 و T_3 (فقط پروپرانولول)	هیپرتیروئیدی (به ویژه طوفان تیروئید). داروی کمکی برای مهار تاکی‌کاردی، افزایش فشارخون و فیبریلاسیون دهلیزی	آغاز در عرض چند ساعت. مدت ۴ تا ۶ ساعت (پروپرانولول خوراکی). سمیت: آسم، بلوک AV، افت فشارخون، برادی‌کاردی
یدرادیواکتیو			
	تخریب پارانشیم تیروئید به کمک پرتو	هیپرتیروئیدی.بیمار باید قبل از تجویز این دارو عملکرد تیروئیدی طبیعی یا تحت درمان با بتابلوکر باشد. در دوران بارداری و شیردهی ممنوع است.	خوراکی.نیمه عمر ۵ روز. آغاز ۶ تا ۱۲ هفته. حداکثر اثر ۳ تا ۶ ماه. سمیت: گلودرد، سیالیت، هیپوتیروئیدی

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
THYROID AGENTS	
Levothyroxine (T_4)	Generic, Levoxyl, Levo-T, Levothroid, Levolet*, Novothyrox, Synthroid, Tirosint (capsule), Unithroid
Liothyronine (T_3)	Generic, Cytomel, Triostat (IV)
Liotrix (a 4:1 ratio of T_4: T_3)	Thyrolar
Thyroid desiccated (USP)	Generic, Armour, Nature-Throid, Westhroid
ANTITHYROID AGENTS	
Radioactive iodine (^{131}I) sodium	Iodotope, Sodium Iodide I 131 Therapeutic
Methimazole	Generic, Tapazole
Potassium iodide	
Oral solution (SSKI)	ThyroShield
Oral solution (Lugol's solution)	Lugol's solution
Oral potassium iodide tablets	IOSAT, Thyro-Block, Thyro-Safe
Propylthiouracil [PTU]	Generic
DIAGNOSTIC AGENT	
Thyrotropin; recombinant human TSH	Thyrogen

*Not available in United States.

منابع

General

American Thyroid Association: Professional Guidelines. Available at: *www.thyroid.org/professionals/ata-professional-guidelines/*.

American Thyroid Association Task Force on Radiation Safety et al: Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine ^{131}I: Practice recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid 2011;21:335.

Chen AY et al: American Thyroid Association Statement on Optimal Surgical Management of Goiter. Thyroid 2014;24:181.

Cooper DS, Ladenson PW: The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D (editors): *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2011.

Haugen BR et al: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016;26:1.

Rugge JB, Bougatsos C, Chou R: Screening and treatment of thyroid dysfunction: An evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2015;162:35.

U.S. Department of Health and Human Services: Potassium iodide as a thyroid blocking agent in radiation emergencies. Available at: *www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM080542.pdf*.

Thyroid Hormone Action

Chatterjee VK et al: Thyroid in 2012: Advances in thyroid development, hormone action and neoplasia. Nat Rev Endocrinol 2013;9:74.

Galli E, Pingitore A, Iervasi G: The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: Clinical evidence. Heart Fail Rev 2010;15:155.

فصل

۳۹

آدرنوکورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌های آدرنوکورتیکال

George P. Chrousos, MD

مطالعهٔ موردی

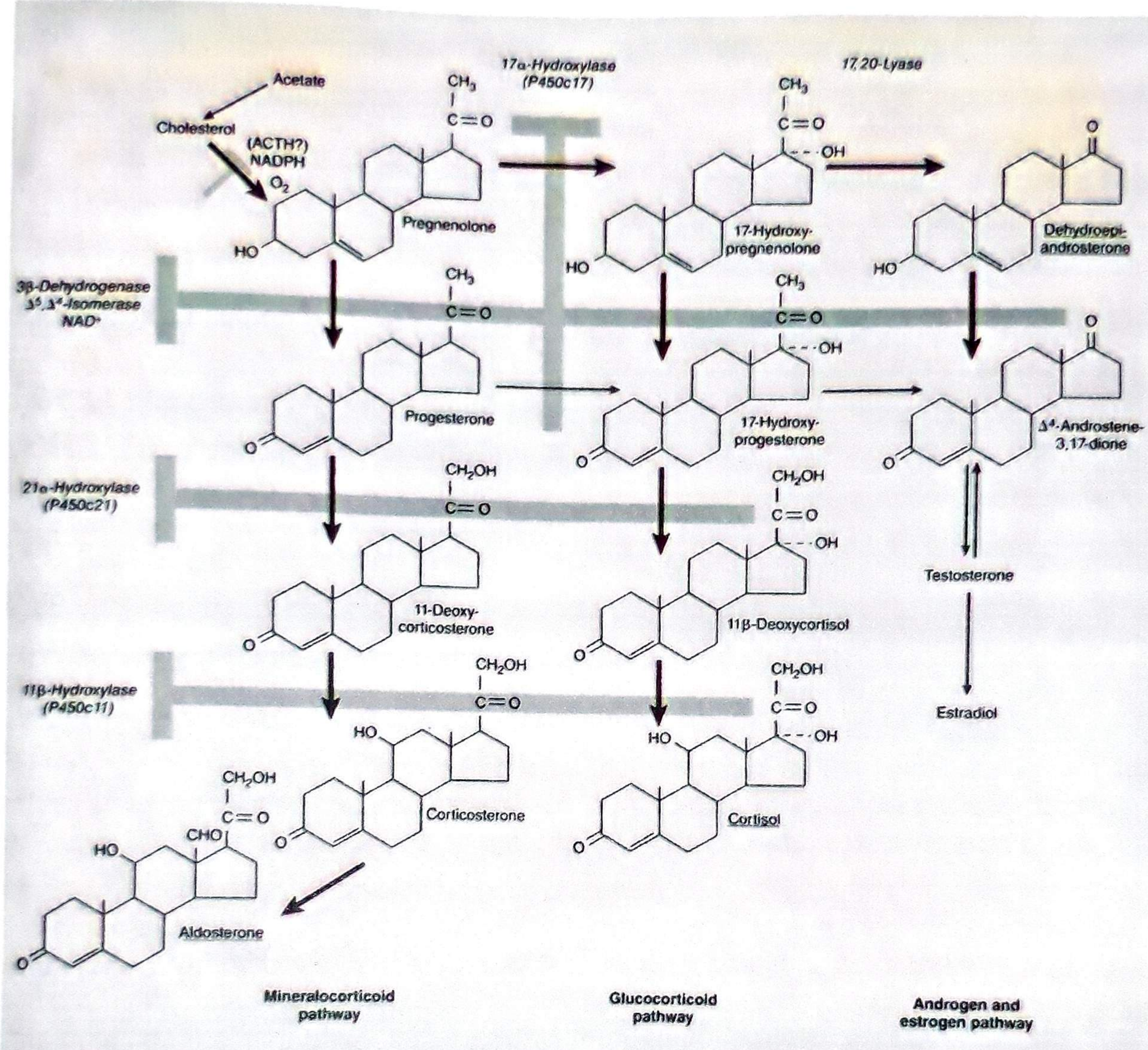
یک مرد ۱۹ ساله به دلیل بی‌اشتهایی، خستگی، سرگیجه، و کاهش وزن از ۸ ماه قبل تاکنون مراجعه کرده است. در معاینهٔ فیزیکی، افت فشارخون وضعیتی و ویتیلیگوی متوسط (مناطقی از محوشدن رنگدانه‌های جلدی) مشاهده می‌شود. پزشک تست‌های خونی روتین را درخواست می‌کند که در آن، هیپوناترمی، هیپرکالمی، و اسیدوز (علایم بیماری آدیسون) دیده می‌شود. پزشک یک تست استاندارد تحریک ACTH را انجام می‌دهد که پاسخ ناکافی کورتیزول پلاسما (منطبق با نارسایی اولیهٔ آدرنال) را نشان می‌دهد. تشخیص بیماری آدیسون خودایمن تأیید می‌شود و بیمار تحت درمان با هورمون‌هایی قرار گرفت که خودش نمی‌تواند آنها را تولید کند. این بیمار چگونه باید درمان گردد؟ چه احتیاطاتی باید موردنظر باشد؟

هورمون‌های طبیعی آدرنوکورتیکال، مولکول‌های استروئیدی هستند که توسط قشر غدد فوق کلیوی تولید و از آن آزاد می‌گردند. کمبود هورمون‌های قشر فوق کلیوی منجر به ایجاد علائم و نشانه‌های **بیماری آدیسون** می‌شود. افزایش تولید آنها منجر به **سندرم کوشینگ** می‌شود. کورتیکواستروئیدهای طبیعی و صناعی برای تشخیص و درمان اختلالات کارکرد غدد فوق کلیوی استفاده می‌گردند. آنها همچنین، اغلب با مقادیر زیادتری، برای درمان اختلالات گوناگونی التهابی و ایمونولوژیک به کار گرفته می‌شوند.

ترشح استروئیدهای قشر فوق کلیوی به ویژه گلوکوکورتیکوئیدها توسط آزادشدن **کورتیکوتروپین (ACTH)** از غده هیپوفیز کنترل می‌گردد (فصل ۳۷). کورتیکوتروپین از یک پروتئین بزرگ که در هیپوفیز ساخته می‌شود، به نام **پرواپیوملانوکورتین (POMC)**، مشتق می‌شود. ترشح هورمون آلدوسترون که یک هورمون نگهدارنده نمک است، تحت کنترل آنژیوتانسین و غلظت پتاسیم می‌باشد. پاره‌ای از اثرات کورتیکوتروپین در ارتباط با ترشح هورمون‌های قشر آدرنال نمی‌باشد. معهذا، ارزش فارماکولوژیک آن به عنوان یک ماده ضدالتهاب و استفاده از آن در آزمایش‌های بررسی کارکرد آدرنال وابسته به اثر ترشحی آن می‌باشد. فارماکولوژی آن‌ها خیلی مختصر در اینجا مرور می‌شود. آنتاگونیست‌های سنتز یا اثر استروئیدهای آدرنوکورتیکال در درمان چند وضعیت اهمیت دارند. این مواد در پایان این فصل شرح داده خواهند شد.

■ آدرنوکورتیکواستروئیدها

قشر غده فوق کلیه مقادیر زیادی استروئید را به داخل جریان خون آزاد می‌کند. بعضی فعالیت بیولوژیکی مختصری دارند و عمدتاً به عنوان پیش‌ساز هورمونی عمل می‌کنند و برای بعضی دیگر هنوز عملکرد مشخصی اثبات نشده است. هورمون‌های استروئیدی را می‌توان به آنهایی که اثرات قابل توجهی در متابولیسم واسط و واکنش ایمنی دارند (**گلوکوکورتیکوئیدها**)، گروهی که فعالیت اصلی احتباس نمک در بدن می‌باشد (**مینرالوکورتیکوئیدها**) و گروهی که دارای فعالیت‌ اندروژنی یا استروژنی هستند، طبقه‌بندی نمود (فصل ۴۰ را ببینید). در انسان، **کورتیزول** مهمترین گلوکوکورتیکوئید می‌باشد و مهمترین مینرالوکورتیکوئید، **آلدوسترون** است. از نظر کمی، دهیدرواپی‌آندروسترون (DHEA)



شکل ۱-۳۹. شمایی از مسیرهای اصلی بیوسنتز هورمون‌های آدرنوکورتیکال. مهمترین مواد ترشحی غده مشخص شده‌اند. پرگننولون پیش‌ساز اصلی کورتیکوسترون و آلدوسترون است و ۱۷- هیدروکسی پرگننولون پیش‌ساز اصلی کورتیزول می‌باشد. آنزیم‌ها و کوفاکتورهای مورد نیاز برای پیشرفت واکنش‌های عمودی در طرف چپ شکل فوق و برای اجرای واکنش‌های تبدیلی هر ستون به ستون دیگر در بالای شکل نشان داده شده‌اند. در صورتی که آنزیم خاصی دچار نقص شود، واکنش تولید هورمون در نقاط هاشورزده متوقف می‌شود.

به صورت سولفاته (DHEAS) فراوان‌ترین اندروژن است، ولی DHEA و دو اندروژن دیگر آدرنال -اندروستن‌دیون واندروستن‌دیول -اندروژن‌های ضعیفی هستند واندرستون دیول یک استروژن بالقوه است که به استروژن مبدل می‌شود.اندرستون دیون در بافت‌های خارج آدرنال می‌تواند به تستوسترون و استرادیول تبدیل شود (شکل ۱-۳۹)اندروژن‌های آدرنال در زنان یائسه یا در بیماران جوان‌تری که فاقد کارکرد تخمدانی می‌باشند یا کمبود کارکرد تخمدانی دارند، پیش‌سازهای درون‌زاد اصلی استروژن محسوب می‌شوند.

گلوکوکورتیکوئیدهای طبیعی؛ کورتیزول (هیدروکورتیزون)

فارماکوکینتیک

کورتیزول (هیدروکورتیزون یا ترکیب F) اثرات فیزیولوژیک گسترده‌ای دارد و بر روی تنظیم متابولیسم واسط، کارکرد قلبی - عروقی، رشد و ایمنی مؤثر است. سنتز و ترشح آن به شدت تحت کنترل دستگاه عصبی مرکزی است که نسبت به پس‌نورد منفی کورتیزول در گردش و گلوکوکورتیکوئیدهای برون‌زاد (صناعی)

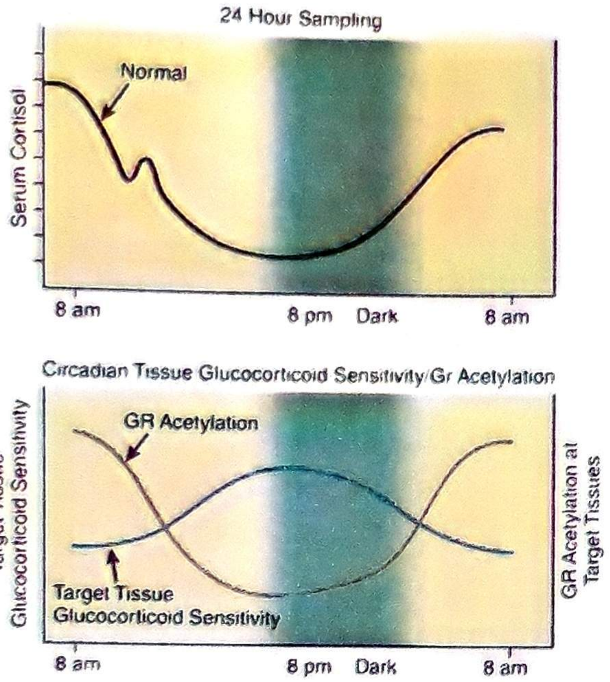
بسیار حساس می‌باشد. کورتیزول از کلسترول ساخته می‌شود (شکل ۱-۳۹). مکانیسم‌های کنترل ترشح آن در فصل ۳۷ شرح داده شد.

میزان ترشح آن با یک ریتم شبانه‌روزی تحت تأثیر نوسانات نامنظم ترشح ACTH تغییر می‌کند که حداکثر میزان ترشح آن در ساعات اولیه صبح و پس از صرف هر وعده غذا است (شکل ۲-۳۹). در پلاسما، کورتیزول به پروتئین‌های در گردش متصل می‌شود. **گلوبولین اتصالی کورتیکواستروئید (CBG)** یک آلفا - ۲ - گلوبولین است که به وسیله کبد ساخته می‌شود و در حالت طبیعی ۹۰٪ از کورتیزول موجود در گردش خون به آن متصل می‌باشد. بقیه کورتیزول پلاسما آزاد می‌باشد (در حدود ۱۰-۵٪) یا به طور سستی به آلبومین پیوند شده است (حدوداً ۵٪) و برای تأثیر بر روی سلول‌های هدف در دسترس آنها قرار می‌گیرد. وقتی سطح خونی کورتیزول متجاوز از ۳۰-۲۰ میکروگرم در دسی‌لیتر می‌گردد، CBG از کورتیزول اشباع می‌شود و غلظت کورتیزول آزاد به سرعت افزایش می‌یابد. CBG در حاملگی، با تجویز استروژن، و در هیپرتیروئیدی افزایش می‌یابد و در هیپوتیروئیدی، اختلالات ژنتیکی سنتز CBG و در موارد کمبود پروتئین کاهش می‌یابد. آلبومین ظرفیت زیاد ولی تمایل کمی برای اتصال به کورتیزول دارد و برای مقاصد عملی، کورتیزول متصل به آلبومین باید آزاد تلقی شود. کورتیکواستروئیدهای صناعی نظیر دگزامتازون به میزان فراوانی به آلبومین (به جای CBG) متصل می‌شوند.

نیمه عمر کورتیزول در جریان خون در حالت طبیعی در حدود ۹۰-۶۰ دقیقه می‌باشد؛ در صورتی که مقادیر زیادی هیدروکورتیزون (یک فراورده فارماکولوژیک کورتیزول) تجویز گردد یا در صورت بروز استرس، هیپوتیروئیدی و یا در حضور بیماری کبدی، نیمه‌عمر آن افزایش می‌یابد. فقط ۱٪ کورتیزول به صورت تغییرنیافته از ادرار دفع می‌شود و حدوداً ۲۰٪ آن توسط آنزیم ۱۱ - هیدروکسی استروئید دهیدروژناز در کلیه و سایر بافت‌ها با گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئید (مراجعه به پایین) قبل از رسیدن به کبد، به کورتیزون تبدیل می‌شود. اکثر کورتیزول در کبد متابولیزه می‌شود. روزانه در حدود یک سوم کورتیزون تولید شده از طریق ادرار به صورت متابولیت دی‌هیدروکسی کتون دفع و به صورت ۱۷-هیدروکسی استروئیداندازه‌گیری می‌شود (شکل ۳-۳۹ را از نظر شماره‌گذاری کربن‌ها ببینید). بسیاری از متابولیت‌های کورتیزول در کبد، در کربن ۳ و ۲۱ خود به ترتیب با اسید گلوکورونیک یا سولفات کونژوگه می‌شوند؛ سپس آنها دیگر بار به گردش خون بازگشته و از راه ادرار دفع می‌شوند.

در بعضی گونه‌ها (مانند موش[1])، کورتیکواسترون بیشترین گلوکوکورتیکوئید است. این ماده به گونه سست‌تری با پروتئین پیوند

1. Rat



شکل ۲-۳۹. تغییرات شبانه‌روزی کورتیزول پلاسما طی ۲۴ ساعت (تصویر بالا). حساسیت بافت‌ها به گلوکوکورتیکوئیدها هم شبانه‌روزی است ولی معکوس کورتیزول. حساسیت پایین در اواخر صبح و حساسیت بالا در بعدازظهر و اواخر شب است (تصویر پایین) حساسیت بافت‌ها به گلوکوکورتیکوئیدها رابطه‌ی معکوس دارد با استیلاسیون گیرنده‌ی گلوکوکورتیکوئید (GR) توسط عامل رونویسی CLOCK، گیرنده‌ی استیله فعالیت رونویسی کمتری دارد.

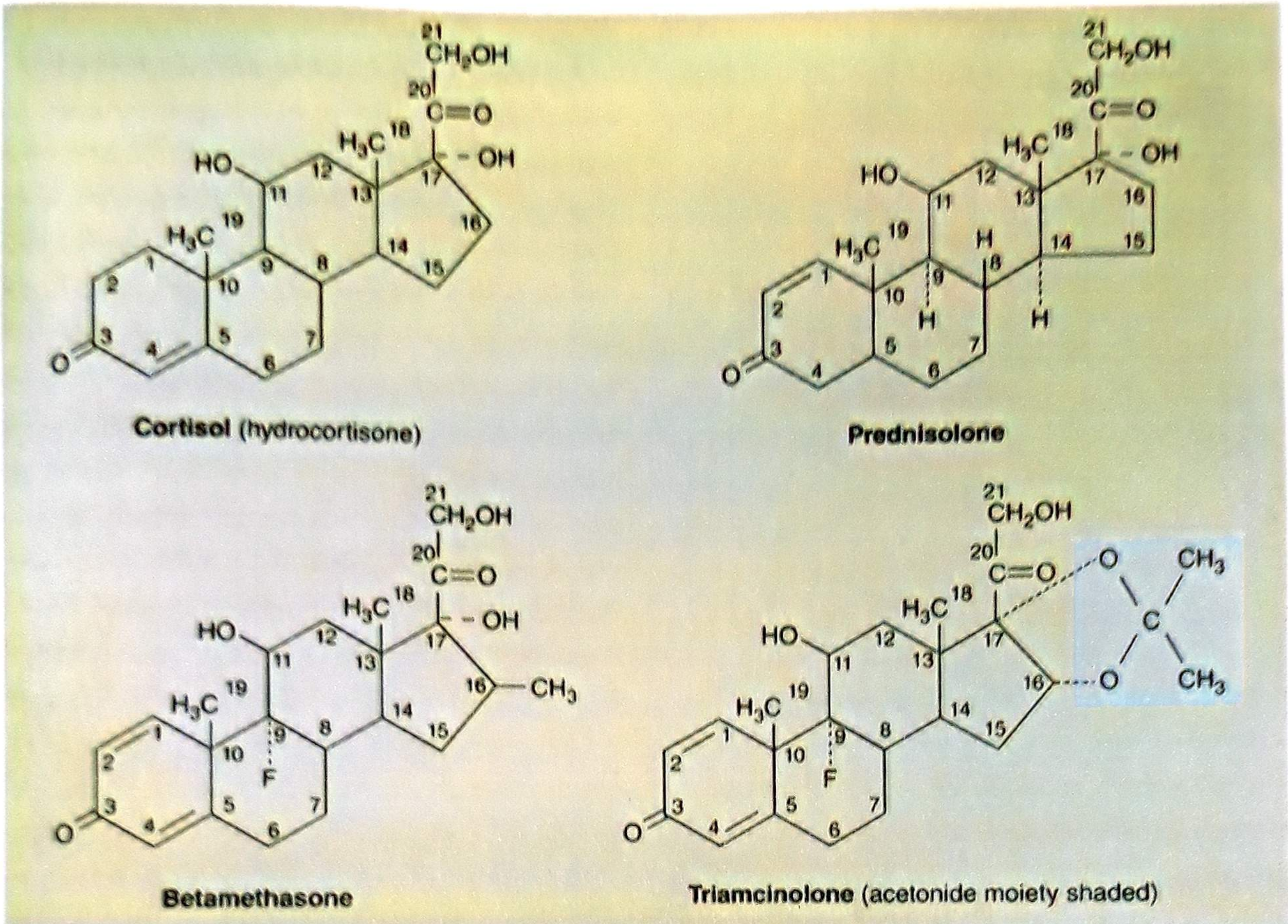
می‌شود و بنابراین با سرعت بیشتر متابولیزه می‌گردد. مسیر اصلی تجزیه آن مشابه کورتیزول می‌باشد.

فارماکودینامیک

الف) مکانیسم اثر

بشیتر اثرات شناخته شده گلوکوکورتیکوئیدها به واسطه گیرنده‌های منتشر آنها صورت می‌گیرد. این پروتئین‌ها متعلق به خانواده‌ی بزرگی از گیرنده‌های هسته‌ای مشتمل بر گیرنده‌های استروئید، استرول (ویتامین D)، تیروئید، اسید رتینوئیک و بسیاری دیگر هستند. همچنین گیرنده‌هایی هم هستند که لیگاندهای آنها ناشناخته بوده (یا احتمالاً وجود ندارند) و به آنها "گیرنده‌های یتیم[2]" اطلاق می‌شود. تمام این گیرنده‌ها با پیش‌برنده‌های ژن‌های هدف تعامل می‌کنند و نسخه‌برداری آنها را تنظیم می‌نمایند (شکل ۴-۳۹). در غیاب لیگاند هورمونی، گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید عمدتاً سیتوپلاسمی بوده و در ترکیب با پروتئین‌های شاپرون[3]

2. orphan receptors
3. Chaperone

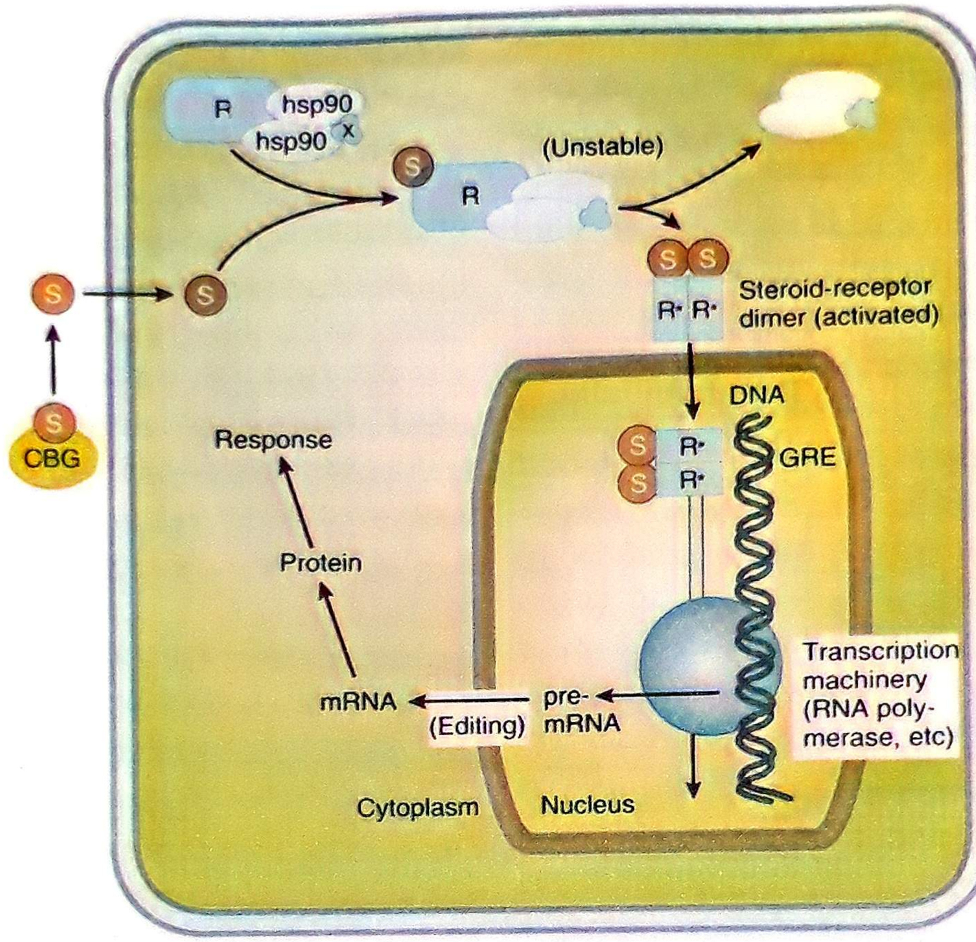


شکل ۳-۳۹. ساختمان شیمیایی تعدادی از گلوکوکورتیکوئیدها. در مشتقاتی که استونایدر (acetonide) در ساختمان آنها جانشین شده است (مانند: تریامسینولون استونایدر) فعالیت در سطوح (پوست) افزایش می‌یابد و جهت استفاده در بیماری‌های پوستی مفید می‌باشند. دگزامتازون تنها از نظر قرارگیری گروه متیل بر روی کربن ۱۶ با بتامتازون متفاوت است؛ در بتامتازون به صورت بتا (نسبت به صفحهٔ حلقه رو به بالا است) و در دگزامتازون به صورت آلفا می‌باشد.

شوک حرارتی (Hsp) به صورت کمپلکس‌های اولیگومر دیده می‌شوند. مهمترین آنها دو مولکول Hsp90 می‌باشد اما یقیناً پروتئین‌های دیگری (مثل Hsp40، Hsp70، FKBP5) نیز دخیل هستند. هورمون آزاد از پلاسما و مایع بینابینی به سلول واردشده و با اتصال به گیرنده، موجب تغییراتی در ساختمان فضایی آن می‌شود که به آن اجازه می‌دهد از مولکول‌های Hsp جدا گردد. سپس کمپلکس دیمریک لیگاند - گیرنده به وسیله انتقال فعال وارد هسته می‌شود و در آن جا با DNA و پروتئین‌های هسته‌ای واکنش می‌دهد. این کمپلکس به عنوان یک هومودیمر به **عناصر گیرنده گلوکوکورتیکوئید** (GREs) در پیش‌برنده‌های ژن‌های پاسخ دهنده متصل می‌گردد. GRE از دو بخش تشکیل شده که به دیمر گیرنده هورمون متصل می‌شوند.

گیرنده متصل به لیگاند - علاوه بر اتصال به GREها - کمپلکس‌هایی را با سایر عوامل نسخه‌داری نظیر AP1 و NF-kB تشکیل می‌دهد و با تأثیر بر کارکرد آنها، پیش‌برنده‌های مختلفی را که حاوی GRE نیستند و در تنظیم نسخه‌برداری دخیل هستند فعال می‌کند. این عوامل نسخه‌برداری تأثیرات گسترده‌ای بر روی عوامل رشد، سیتوکین‌های التهابی و سایر مواد اعمال می‌کنند و تا حد زیادی در بروز اثرات ضد رشد، ضدالتهاب و سرکوب‌کننده ایمنی گلوکوکورتیکوئیدها مؤثرند.

دو ژن برای گیرنده "گلوکوکورتیکوئید" شناسایی شده‌اند که یکی گیرنده کلاسیک گلوکوکورتیکوئید (GR) را کد می‌کند و دیگری گیرنده مینرالوکورتیکوئید (MR) را با برش متناوب گیرنده گلوکوکورتیکوئید انسانی در مرحله‌ی pre-mRNA، دو ایزوفرم کاملاً هومولوگ hGR آلفا و hGR بتا ایجاد می‌شود. hGR آلفا گیرنده گلوکوکورتیکوئید کلاسیک فعال شده با لیگاند است که در حالت متصل به هورمون، موجب بروز ژن‌های پاسخ دهنده به گلوکوکورتیکوئید مهار نماید و به این ترتیب، به عنوان یک



شکل ۴-۳۹. مدلی از تعامل یک استروئید، S (مثل کورتیزول) و گیرنده آن، R و وقایع متعاقب در سلول‌های هدف. استروئید به صورت متصل به CBG در خون وجود دارد اما شکل آزاد وارد سلول می‌شود. گیرنده درون سلولی به پروتئین‌های ثبات دهنده وصل می‌شوند از جمله دو مولکول hsp90 و برخی دیگر شامل FKBP5 که در شکل بالا با X نشان داده شده‌اند. مجموعه گیرنده قادر به فعال کردن نسخه‌برداری نیست. وقتی که این مجموعه به یک مولکول کورتیزول متصل می‌شود، ترکیبی ناپایدار ایجاد شده و hsp90 و مولکول همراه آن آزاد می‌گردد. اکنون مجموعه استروئید - گیرنده می‌تواند دیمریزه شده، وارد هسته شده و با الحاق به عناصر پاسخ‌دهنده به گلوکوکورتیکوئید (GRE) روی ژن. نسخه‌برداری توسط RNA پلی‌مراز II و عوامل همراه را تنظیم نماید. تعدادی عوامل تنظیم کننده ممکن است نقش مشارکتی، تسهیل کنندگی یا مهاری بر پاسخ به استروئید داشته باشند. mRNA ایجاد شده اصلاح و به درون سیتوپلاسم فرستاده می‌شود تا با تولید پروتئین. پاسخ نهایی به هورمون را ایجاد کند. یک جایگزین برای تعامل کمپلکس استروئید - گیرنده با یک GRE تعامل با و تغییر عملکرد سایر فاکتورهای رونویسی مثل NF-κB در هسته‌ی سلول است.

مهارکننده فیزیولوژیک درون‌زاد موجب مهار عمل گلوکوکورتیکوئید گردد. اخیراً نشان داده شده است که رونوشت دو نوع hGR، ۸ ناحیه آغازکننده ترجمه را دارد. در سلول‌های انسانی ممکن است ۱۶ ایزوفرم GRα و GRβ وجود داشته باشد که ممکن است شامل ۲۵۶ هومودایمر و هترودایمر با فعالیت‌های رونویسی یا غیررونویسی متفاوت است. این تنوع نشان دهنده اهمیت انواع گیرنده‌های استروئیدی و خصوصیات پیچیده آن است. به علاوه جهش‌های نادری در hGR ممکن است منجر به مقاومت نسبی به گلوکوکورتیکوئید شود. افراد مبتلا ACTH افزایش یافته دارند که دلیل آن کاهش فیدبک هیپوفیزی و اختلالات دیگراندوکرینی است (به ادامه توجه کنید).

ایزوفرم پیش‌ساز گیرنده گلوکوکورتیکوئید از نزدیک به ۸۰۰ اسیدآمینه تشکیل شده است و در آن می‌توان سه منطقه عملکردی مشخص را شناسایی نمود (شکل ۶-۲ را ببینید). منطقه اتصالی گلوکوکورتیکوئید واقع در انتهای کربوکسیل مولکول است. منطقه اتصالی DNA که در میانه پروتئین بوده و حاوی ۹ ریشه سیستئینی است. این منطقه بر روی خود تا خورده و ساختاری "دوزبانه" را می‌سازد که به وسیله یون‌های روی متصل به سیستئین تثبیت می‌شود و دو تتراهدرون را تشکیل می‌دهد. این بخش از مولکول به GREها متصل می‌گردد که مسئول تنظیم اثر گلوکوکورتیکوئید بر روی ژن‌های تنظیم کننده گلوکوکورتیکوئید می‌باشند. زبانه‌های حاوی روی ساختار پایه‌ای را تشکیل می‌دهند

که منطقه اتصالی DNA به وسیله آنها می‌تواند توالی‌های اختصاصی اسید نوکلئیک را شناسایی کند. منطقه انتهایی آمینی در فعالیت دادوستدی گیرنده مؤثر بوده و اختصاصی بودن آن را افزایش می‌دهد.

تعامل گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدها با GREها یاسایر عوامل نسخه‌برداری می‌تواند به وسیله انواع مختلفی از پروتئین‌ها که به آنها *تنظیم‌کننده‌های گیرنده استروئیدی*[1] گفته می‌شود، تسهیل یا مهار گردد؛ این پروتئین‌ها به دو گروه *فعال‌کننده*[2] و *مهارکننده*[3] تقسیم می‌شوند. این پروتئین‌ها یا به صورت پل‌هایی میان گیرنده‌ها و پروتئین‌های دیگر هسته عمل می‌کنند و یا با بروز فعالیت‌های آنزیمی نظیر هیستون استیلاز یا داستیلاز موجب تغییر در ساختمان فضایی نوکلئوزوم‌ها و توان نسخه‌برداری ژن‌ها می‌شوند.

۲۰-۱۰٪ از ژن‌های بارزشده (expressed) در هر سلول به وسیله گلوکوکورتیکوئیدها تنظیم می‌شوند. میزان تأثیر این هورمون‌ها در سلول‌های مختلف (اختصاصی بودن نسبی) به تعداد و تمایل گیرنده‌ها نسبت به هورمون، مجموعه عوامل نسخه‌برداری بستگی دارد. اثرات گلوکوکورتیکوئیدها عمدتاً وابسته به پروتئین‌هایی است که از mRNA نسخه‌برداری شده در ژن‌های هدف ساخته می‌شوند.

برخی از اثرات گلوکوکورتیکوئیدها را می‌توان به اتصال آنها به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی (MR) نسبت داد. در حقیقت، تمایل MRها برای اتصال به آلدوسترون و کورتیزول یکسان است. اثر مینرالوکورتیکوئیدی کورتیزول در برخی از بافت‌ها (مثلاً کلیه، کولون، غدد بزاقی) مهار می‌شود؛ علت آن، بارزشدن ۱۱β- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نوع ۲ است که با عمل آنزیمی خود، هورمون را به مشتق ۱۱- کتونی (کورتیزون) تبدیل می‌کند. این ماده تأثیر ناچیزی بر گیرنده‌های آلدوسترونی دارد.

اخیراً، گیرنده گلوکوکورتیکوئید نشان داده شده که با CLOCK/BMAL-1 در تعامل است، که یک فاکتور دایمری است که در تمام بافت‌ها بیان می‌گردد و مسئول ایجاد ریتم شبانه‌روزی در ترشح کورتیزول در هسته سوپراکیاسماتیک در هیپوتالاموس است. CLOCK نوعی استیل ترانسفراز است که ناحیه لولایی گیرنده گلوکوکورتیکوئید را استیله کرده و فعالیت ترجمه آن را خنثی می‌کند و این باعث مقاومت بافت هدف به گلوکوکورتیکوئید می‌گردد. همان‌طور که در شکل ۲-۳۹ نشان داده شده، ریتم حساسیت بافت هدف به گلوکوکورتیکوئید به حالت عکس با غلظت کورتیزول در گردش رخ می‌دهد که توضیح دهنده افزایش حساسیت بافت به تجویز عصرانه‌ی گلوکوکورتیکوئید است. همچنین GR با NF-Kβ، که یک تنظیم کننده‌ی تولید سیتوکین‌ها است و دیگر مولکول‌های دخیل در التهاب، تعامل دارد.

اثرات فوری نظیر سرکوب پس‌نورد اولیه ACTH هیپوفیزی در عرض چند دقیقه روی داده و از این رو نمی‌توان آنها را براساس نسخه‌برداری ژنی و سنتز پروتئین توجیه نمود. تنظیم این پاسخ‌ها شناخته نشده است. مکانیسم‌های مطرح شده برای این پدیده عبارتند از: اثرات مستقیم بر کارکرد غشاء سلولی و گیرنده‌های غشایی هورمون؛ اثرات غیرژنومی گیرنده کلاسیک گلوکوکورتیکوئید. این گیرنده‌های غشایی مفروض ممکن است از گیرنده‌های داخل سلولی شناخته شده کاملاً متفاوت باشند. برای مثال، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که گیرنده‌های غشایی متصل به پروتئین G در پاسخ نورون‌های گلوتاماترژیک به گلوکوکورتیکوئیدها در موش‌ها وجود دارد. اخیراً نشان داده شده است که تمام گیرنده‌های استروئیدی (به جز مینرالوکورتیکوئیدی) دارای موتیف‌های پالمیتولیه هستند که اجزای افزودن پالمیلات را از نظر آنزیمی فراهم ساخته و جایگزین گیرنده‌ها را در غشاهای پلاسمایی افزایش می‌دهد. این گیرنده‌ها جهت تعامل مستقیم وجود دارند و اثرات آنها بر پروتئین‌های گوناگون غشایی و سیتوپلاسمی بدون نیاز به ورود به داخل هسته و آغاز فعالیت رونویسی صورت می‌گیرد.

ب) اثرات فیزیولوژیک

گلوکوکورتیکوئیدها به علت اثر بر روی کارکرد سلول‌های بدن، دارای آثار وسیعی هستند. نتایج عمده متابولیک ناشی از ترشح گلوکوکورتیکوئیدها یا تجویز آنها، به علت اثر مستقیم این هورمون‌ها بر سلول‌های بدن می‌باشد. معهذا، بعضی از آثار مهم آنها در نتیجه پاسخ‌های هومئوستازی بدن به وسیله انسولین و گلوکاگون ایجاد می‌گردد. اگرچه بسیاری از آثار آنها وابسته به دوز است و با تجویز مقادیر زیاد این مواد با مقاصد درمانی این اثرات با شدت بیشتری بروز می‌کند، برخی از آثار نیز وجود دارند که در غیاب آنها بسیاری از کارکردهای طبیعی سلول کاهش می‌یابند. به این آثار اصطلاحاً آثار *اجازه‌دهنده*[4] گفته می‌شود. به عنوان مثال، پاسخ عضلات صاف عروق و برونش‌ها به کاتکول‌آمین‌ها در غیاب کورتیزول کاهش یافته و با تجویز مقادیر فیزیولوژیک این هورمون، به حالت عادی باز می‌گردد. واکنش‌های لیپولیتیک سلول‌های چربی به کاتکول‌آمین‌ها، ACTH و هورمون رشد در صورت عدم وجود گلوکوکورتیکوئیدها ضعیف می‌گردد.

---

1. steroid receptor coregulators
2. coactivator
3. corepressor
4. permissive effects

پ) آثار متابولیک

گلوکوکورتیکوئیدها آثار وابسته به دوز مهمی بر روی متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی دارند و چنین آثاری مسئول بروز بعضی از عوارض جانبی شدید آنها در موارد مصرف با دوزهای درمانی است. گلوکوکورتیکوئیدها برای گلوکونئوژنز و ساخت گلیکوژن در حالت ناشتا ضروری هستند. آنها فسفوانول پیرووات کربوکسی‌کیناز، گلوکز - ۶ - فسفاتاز و گلیکوژن سنتاز را تحریک کرده و موجب آزادسازی اسیدآمینه‌ها در روند کاتابولیسم عضلانی می‌شوند.

گلوکوکورتیکوئیدها سطح سرمی گلوکز را افزایش می‌دهند و به این ترتیب، موجب آزادسازی انسولین و مهار برداشت گلوکز توسط سلول‌های عضلانی می‌شوند، در حالی که همزمان با تحریک لیپاز حساس به هورمون، لیپولیز را تسهیل می‌کنند. افزایش ترشح انسولین، لیپوژنز را تحریک و (به میزان کمتری) لیپولیز را مهار می‌نماید که نتیجه خالص آن، افزایش رسوب چربی همراه با آزادسازی اسیدهای چرب و گلیسرول به گردش خون است.

نتایج خالص این آثار در حالت ناشتا بارزتر می‌شود، یعنی زمانی که گلوکز از طریق گلوکونئوژنز و آزادشدن اسیدهای آمینه از کاتابولیسم عضله، مهار برداشت گلوکز در بافت‌های محیطی و تحریک لیپولیز، همگی در حفظ و تأمین گلوکز کافی برای مغز مشارکت می‌کنند.

ت) آثار کاتابولیک و آنتی آنابولیک

گلوکوکورتیکوئیدها اگرچه سنتز پروتئین و RNA را در کبد تحریک می‌کنند، در بافت لنفوئید، بافت همبند، عضله، چربی محیطی و پوست آثار کاتابولیک و آنتی آنابولیک دارند. مقادیر بیش از میزان فیزیولوژیک گلوکوکورتیکوئیدها منجر به کاهش توده عضلانی و ضعف عضلانی می‌گردد. اثرات کاتابولیک و آنتی آنابولیک بر روی استخوان موجب استئوپوروز در سندرم کوشینگ می‌شود و این مسئله عامل مهمی در محدودیت درمان درازمدت با گلوکوکورتیکوئیدها است. در اطفال، گلوکوکورتیکوئیدها موجب کاهش رشد می‌شوند.از این اثر می‌توان تا حدی به وسیله تجویز هورمون رشد با مقادیر زیاد پیشگیری نمود.

ث) آثار ضدالتهابی و سرکوب‌گر ایمنی

گلوکوکورتیکوئیدها توان قابل توجهی در کاهش تظاهرات التهابی دارند. این خصوصیت به دلیل تأثیر شدید بر روی غلظت، توزیع و عملکرد لکوسیت‌های محیطی و اثرات سرکوب‌کننده بر روی سیتوکین‌ها و کموکین‌های التهابی و سایر میانجی‌های لیپیدی و گلوکولیپیدی التهاب می‌باشد. التهاب، صرف‌نظر از علت آن، با خروج لکوسیت‌ها از عروق و ارتشاح آنها به بافت مبتلا مشخص می‌گردد. این وقایع به واسطه یک سری تعامل‌های پیچیده با مولکول‌های چسباننده سلول‌ها به هم (به خصوص بر روی سلول-های اندوتلیال) ایجاد شده و به وسیله گلوکوکورتیکوئیدها مهار می-گردد. بعد از مصرف یک دوز منفرد از یک گلوکوکورتیکوئید کوتاه اثر، غلظت نوتروفیل‌ها افزایش می‌یابد، در حالی که تعداد لنفوسیت‌ها (سلول‌های B و T)، مونوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها در گردش خون کاهش می‌یابد. این تغییرات پس از ۶ ساعت به حداکثر می‌رسد و در مدت ۲۴ ساعت از بین می‌رود. افزایش نوتروفیل به دو علت می‌باشد، یکی افزایش خروج از مغز استخوان و دیگری کاهش مهاجرت از عروق خونی که اینها موجب کاهش حضور این سلول‌ها در محل التهاب می‌گردند. کاهش در لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌های موجود در گردش خون، به علت حرکت آنها از بستر عروق به داخل بافت لنفاوی می‌باشد.

همچنین گلوکوکورتیکوئیدها موجب مهار عملکرد ماکروفاژهای بافتی و سایر سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن می‌شوند و توان این سلول‌ها را در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها و مواد میتوژن کاهش می‌دهند. اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر ماکروفاژها بسیار شدید بوده و توان آنها را برای فاگوسیتوز، نابودکردن میکروارگانیسم‌ها و تولید TNF-α، IL-1، متالوپروتئینازها و فعال کننده پلاسمینوژن کاهش می‌دهد. هم ماکروفاژها و هم لنفوسیت‌ها مقدار کمتری اینترلوکین ۱۲ و اینترفرون گاما (القاکننده‌های مهم فعالیت سلولی TH_1) تولید کرده و ایمنی سلولی کاهش می‌یابد.

علاوه بر تأثیر گلوکوکورتیکوئیدها بر کارکرد لکوسیت‌ها، این هورمون‌ها موجب کاهش تولید پروستاگلاندین، لکوترین و عامل فعال کننده پلاکت از مسیر فسفولیپاز A_2 و در نتیجه تقلیل پاسخ التهابی می‌گردند. در نهایت، گلوکوکورتیکوئیدها بروز COX-2 را در سلول‌های التهابی کاهش داده و به این ترتیب، سطح آنزیم موردنیاز برای ساخت پروستاگلاندین‌ها را کاهش می‌دهند (فصل ۱۸ و ۳۶ را ببینید).

گلوکوکورتیکوئیدها در تماس مستقیم با پوست، موجب انقباض عروقی می‌شوند که علت آن احتمالاً مهار تخلیه گرانول‌های ماست‌سل‌ها می‌باشد. همچنین آنها با کاهش مقدار هیستامین آزادشده از بازوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها موجب کاهش نفوذپذیری عروق می‌شوند.

آثار ضدالتهابی و سرکوب‌کننده ایمنی این هورمون‌ها تا حد زیادی به اعمال فوق‌الذکر بستگی دارد. در انسان، فعالیت کمپلمان تغییر نمی‌کند، ولی آثار آن مهار می‌شوند. تولید آنتی‌بادی می‌تواند توسط مقادیر فراوانی از استروئیدها مهار گردد، اگرچه با مقادیر متوسط تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد (مثلاً روزانه ۲۰mg پردنیزون).

اثرات ضدالتهابی و ضدایمنی این ترکیبات از نظر درمانی فوق‌العاده مفید می‌باشند ولی همین آثار خود مسئول ایجاد پاره‌ای از عوارض جانبی خطرناک (مراجعه به پایین) می‌باشد.

ج) آثار دیگر

گلوکوکورتیکوئیدها آثار مهمی بر روی دستگاه عصبی دارند. نارسایی آدرنال به طور قابل توجهی موجب کندشدن ریتم آلفا در EEG شده و با افسردگی روانی همراه است. در انسان، افزایش سطح گلوکوکورتیکوئیدها اغلب موجب اختلالات رفتاری (در آغاز به صورت بی‌خوابی و سرخوشی و سپس افسردگی) می‌شود. مقادیر زیاد گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است موجب افزایش فشار داخل جمجمه (تومور کاذب مغزی) گردد.

مصرف درازمدت گلوکوکورتیکوئیدها باعث مهار آزادسازی هورمون‌های ACTH، GH، TSH و LH از هیپوفیز می‌شود.

دوز بالای کورتیکواستروئیدها زمینه‌ساز زخم پپتیک خواهد بود، احتمالاً به علت این که پاسخ ایمنی علیه *هلیکوباکتر پیلوری* را مهار می‌کند. همچنین آنها توزیع چربی در بدن را تغییر می‌دهند و موجب افزایش چربی احشا، صورت، گردن و فوق ترقوه می‌شوند. این هورمون‌ها تأثیر ویتامین D را جذب روده‌ای کلسیم آنتاگونیزه می‌کنند. گلوکوکورتیکوئیدها در ضمن آثار مهمی بر روی سیستم خونسازی دارند و علاوه بر اثراتی که روی لکوسیت‌ها دارند و در بالا به آنها اشاره شد، موجب افزایش تعداد پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز می‌شوند.

در غیاب مقادیر فیزیولوژیک کورتیزول، کارکرد کلیه‌ها (بالاخص پالایش گلومرولی) مختل شده و ترشح وازوپرسین افزایش می‌یابد. توانایی دفع آب اضافی بدن مختل می‌گردد.

گلوکوکورتیکوئیدها همچنین اثراتی روی تکامل ریه‌های جنین اعمال می‌کنند. تغییرات ساختمانی و عملکردی در ریه‌ها در اواخر بارداری، از جمله تولید ماده فعال سطحی حبابچه‌های ریوی (سورفاکتانت) که برای تنفس نوزاد ضروری می‌باشد، توسط گلوکوکورتیکوئیدها تحریک می‌شود.

اخیراً ثابت شده است که گلوکوکورتیکوئیدها اثر مستقیم بر روی تنظیم اپی‌ژنتیک بعضی از ژن‌های هدف خاص دارند که با تغییر در فعالیت DNA متیل ترانسفرازها و آنزیم‌های دیگر در تنظیم اپی‌ژنتیکی دخالت می‌کنند. این مسئله در درمان مادران باردار قبل از تولد نوزاد یا درمان نوزادان تازه به دنیا آمده و کودکان اهمیت ویژه دارد، چرا که در این دوره‌ها تأثیرات طولانی‌مدت یا همیشگی دارد. این تأثیرات ممکن است بیماران را مستعد ابتلا به اختلالات سوماتیک یا رفتاری کند، مانند بیماری افسردگی یا چاقی و سندرم متابولیک.

کورتیکواستروئیدهای صناعی

گلوکوکورتیکوئیدها به عوامل مهمی جهت استفاده در درمان بسیاری از بیماری‌های التهابی، آلرژیک، هماتولوژیک، و دیگر بیماری‌ها تبدیل شده‌اند. این امر موجب ایجاد استروئیدهای صناعی بسیاری با فعالیت ضدالتهابی و سرکوب‌کننده ایمنی گردیده است.

فارماکوکینتیک

استروئیدهای دارویی معمولاً از اسید کولیک (گرفته شده از گاو) یا ساپوژنین‌های استروئید که در گیاهان یافت می‌شوند، تولید می‌گردند. تغییرات بیشتری که بر روی این استروئیدها داده می‌شود منجر به تولید تعداد زیادی از استروئیدهای صناعی شده است که صفات اختصاصی و آثار فارماکولوژیک و درمانی مهمی را دارا می‌باشند (جدول ۱-۳۹ و شکل ۳-۳۹).

متابولیسم استروئیدهای طبیعی آدرنال در بالا مورد بحث قرار گرفتند. کورتیکواستروئیدهای صناعی (جدول ۱-۳۹) در اغلب موارد از طریق خوراکی به سرعت و به طور کامل جذب می‌گردند. هر چند انتقال و متابولیسم آنها شبیه استروئیدهای درون‌زاد است، اختلافات مهمی نیز موجود می‌باشد.

تغییرات مولکولی گلوکوکورتیکوئید بر روی تمایل آن به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی و مینرالوکورتیکوئیدی، توان پیوند پروتئینی، ثبات زنجیره جانبی، سرعت احیاء و محصولات متابولیک اثر می‌گذارد. هالوژناسیون در محل کربن شماره ۹، غیراشباع بودن پیوند 2-Δ1 حلقهٔ A و متیلاسیون در محل‌های کربن ۲ یا ۱۶، نیمه عمر را بیش از ۵۰٪ افزایش می‌دهد. ترکیبات Δ1 به شکل آزاد دفع می‌شوند. در بعضی موارد، ترکیبی که داده می‌شود به صورت یک پیش دارو (prodrug) است، مثلاً پردنیزون در بدن به سرعت به پردنیزولون (متابولیت فعال) تبدیل می‌گردد.

فارماکودینامیک

آثار استروئیدهای صناعی مشابه کورتیزول است (رجوع به بالا). این مواد با گیرنده‌های پروتئینی (اختصاصی) درون سلول پیوند می‌شوند و اثرات مشابه کورتیزول را به وجود می‌آورند، لیکن نسبت قدرت گلوکوکورتیکوئیدی به مینرالوکورتیکوئیدی آنها متفاوت است (جدول ۱-۳۹).

فارماکولوژی بالینی

الف) تشخیص و درمان اختلالات کارکرد غده فوق کلیه

۱. نارسایی قشر غده فوق کلیه

a. مزمن (بیماری آدیسون) - نارسایی مزمن قشر آدرنال با افزایش رنگدانه پوست، ضعف، خستگی، کاهش وزن، افت

جدول ۱-۳۹. برخی از کورتیکواستروئیدهای طبیعی و صناعی

دارو	فعالیت ۱ ضدالتهابی	موضعی	احتباس نمک	دوز معادل خوراکی(mg)	اشکال موجود
گلوکوکورتیکوئیدهای کوتاه تا متوسط‌الاثر					
هیدروکورتیزون (کورتیزول)	۱	۱	۱	۲۰	خوراکی، تزریقی موضعی
کورتیزون	۰/۸	۰	۰/۸	۲۵	خوراکی
پردنیزون	۴	–	۰/۳	۵	خوراکی
پردنیزولون	۵	۴	۰/۳	۵	خوراکی، تزریقی
متیل پردنیزولون	۵	۵	۰/۲۵	۴	خوراکی، تزریقی
میردنیزون[2]	۵		۰	۴	خوراکی، تزریقی
گلوکوکورتیکوئیدهای متوسط‌الاثر					
تریامسینولون	۵	۵[3]	۰	۴	خورواکی، تزریقی، موضعی
پارامتازون[2]	۱۰		۰	۲	خورکی، تزریقی
فلوپردنیزولون	۱۵	۷	۰	۱/۵	خوراکی
گلوکوکورتیکوئیدهای طویل‌الاثر					
بتامتازون	۴۰-۲۵	۱۰	۰	۰/۶	خوراکی، تزریقی، موضعی
دگزامتازون	۳۰	۱۰	۰	۰/۷۵	خوراکی، تزیقی، موضعی
مینرالوکورتیکوئیدها					
فلودروکورتیزون	۱۰	۰	۲۵۰	۲	خوراکی
دزوکسی کورتیکواسترون استات	۰	۰	۲۰		تزریقی، قرص

۱) قدرت اثر به نسبت هیدروکورتیزون.
۲) در خارج از آمریکا.
۳) تریامسینولون استوناید: تا ۱۰۰.

فشارخون و عدم توانایی در حفظ سطح سرمی گلوکز در حالت ناشتا مشخص می‌شود. در این افراد کوچک‌ترین آسیب، تروما، یا عفونت موجب بروز علایم نارسایی حاد آدرنال همراه با شوک و حتی مرگ می‌شود.

در نارسایی اولیه آدرنال، ۲۰ تا ۳۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون روزانه باید مصرف شود و دوز دارو به هنگام استرس افزایش یابد. هر چند هیدروکورتیزون فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی نیز دارد، بایستی علاوه بر آن، از مقدار مناسبی از یک هورمون نگهدارنده نمک نظیر فلودروکورتیزون نیز استفاده شود. در این بیماران نباید از گلوکوکورتیکوئیدهای طویل‌الاثر فاقد اثر نگهدارنده نمک استفاده کرد.

b. حاد – وقتی به بروز نارسایی قشر غده فوق کلیه به صورت حاد مشکوک می‌شویم، درمان باید به فوریت انجام گیرد. علاوه بر تجویز مقادیر فراوان کورتیزول به صورت تزریقی، اصلاح اختلالات آب و الکترولیت و درمان عوامل مستعد کننده نیز باید انجام گیرد.

هیدروکورتیزون سدیم سوکسینات یا فسفات در دوزهای ۱۰۰ میلی‌گرمی به صورت داخل وریدی تا زمان تثبیت وضعیت بیمار هر ۸ ساعت باید تجویز گردد. دوز درمان سپس به تدریج کاهش می‌یابد تا در عرض ۵ روز به میزان دوز نگهدارنده برسد.

تجویز هورمون‌های نگهدارنده نمک پس از کاهش دوز کورتیزول به میزان روزانه ۵۰ میلی‌گرم لازم می‌باشد.

۲. پرکاری یا کم‌کاری قشر آدرنال

a. هیپرپلازی مادرزادی آدرنال - این گروه از اختلالات با نقایص اختصاصی در ساخت کورتیزول مشخص می‌گردند. در حاملگی‌هایی که خطر هیپرپلازی مادرزادی آدرنال زیاد می‌باشد، می‌توان با تجویز دگزامتازون به مادر، از بروز ناهنجاری‌های جنسی در جنین جلوگیری نمود.

شایع‌ترین آنها کاهش یا فقدان فعالیت P450c21 (α۲۱ هیدروکسیلاز) می‌باشد. همان گونه که در شکل ۱-۳۹ دیده می‌شود، این نقص منجر به کاهش ساخت کورتیزول و افزایش جبرانی ترشح ACTH می‌گردد. آدرنال دچار هیپرپلازی گردیده و مقادیر فراوانی هورمون‌های پیش‌ساز مانند ۱۷- هیدروکسی پروژسترون تولید می‌شوند که می‌توانند در مسیر تولیداندروژن قرار بگیرند و منجر به ویریلیسم شوند و می‌توانند منجر به‌اندام تناسلی مبهم در جنین مؤنث شود. متابولیسم این ماده در کبد منجر به تولید پرگنان تریول می‌شود که در مقادیر قابل ملاحظه داخل ادرار ترشح می‌گردد و جهت تشخیص بیماری و پایش کارآیی درمان با گلوکوکورتیکوئید می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. البته قابل اعتمادترین روش برای تشخیص این اختلال، افزایش پاسخ ۱۷- هیدروکسی پروژسترون پلاسما به تحریک ACTH است.

اگر نقص در ۱۱- هیدروکسیلاسیون باشد، مقادیر فراوانی دزوکسی کورتیکوسترون تولید می‌شود و از آن جایی که این استروئید فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی دارد، افزایش فشارخون با یا بدون آلکالوز هیپوکالمیک روی خواهد داد. اگر ۱۷- هیدروکسیلاسیون در آدرنال و گنادها دچار نقص باشد، منجر به هیپوگنادیسم می‌شود. معهذا، افزایش مقادیر ۱۱- دئوکسی کورتیکوسترون منجر به بروز علایم ناشی از ازدیاد مینرالوکورتیکوئیدها نظیر افزایش فشارخون و هیپوکالمی می‌شود.

کودک شیرخوار مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال در اولین مشاهده ممکن است در بحران حاد آدرنال باشد و با استفاده از یک فراورده وریدی هیدروکورتیزون با دوز توصیه شده در استرس و محلول‌های الکترولیتی مناسب (همان‌گونه که در بالا به آن اشاره شد) باید تحت درمان قرار گیرد. پس از این که بیمار به وضعیت پایداری رسید، هیدروکورتیزون خوراکی به میزان ۱۲-۱۸mg به ازای هر مترمربع از سطح بدن روزانه در دوز نامساوی آغاز می‌گردد ($\frac{۲}{۳}$ آن صبح و $\frac{۱}{۳}$ بقیه عصر). سپس مقدار دارو باید تعدیل گردد که روی رشد و استخوان‌ها اثر نامطلوب نگذارد و در ضمن از ترشح‌اندروژن اضافی جلوگیری شود. درمان با پردنیزون به صورت یک روز در میان نیز مورد استفاده قرار گرفته که هدف آن سرکوب بیشتر ACTH بدون مهار رشد بوده است. بیماران مبتلا به اتلاف نمک نیاز به فلودروکورتیزون خوراکی به مقدار روزانه ۰/۲mg-۰/۰۵ دارند و اضافه نمودن نمک موجب طبیعی کردن فشارخون، فعالیت رنین پلاسما و الکترولیت‌ها می‌گردد.

b. سندرم کوشینگ - سندرم کوشینگ معمولاً ناشی از هیپرپلازی دوطرفه آدرنال ثانوی به آدنومای هیپوفیزی ترشح کننده ACTH (بیماری کوشینگ) است ولی گاه به علت تومورها یا هیپرپلازی ندولی غده آدرنال یا تولید نابجای ACTH توسط سایر تومورها ایجاد می‌شود. تظاهرات سندرم به علت سطح بالای گلوکوکورتیکوئید در درازمدت ظاهر می‌شوند. هنگامی که افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها شدید و طولانی باشد، صورت گرد و پرخون و چاقی تنه‌ای چشمگیر خواهد بود. در اغلب موارد، تظاهرات از دست دادن پروتئین شامل تحلیل عضلانی، خطوط ارغوانی رنگ بر روی پوست، کبودی‌پذیرشدن پوست، تأخیر در التیام زخم‌ها و استئوپوروز بروز می‌کنند. سایر عوارض مهم عبارتند از اختلالات ذهنی، افزایش فشارخون و دیابت. این سندرم به وسیله خارج ساختن تومور مترشحه ACTH یا کورتیزول به کمک جراحی، پرتودرمانی تومور هیپوفیز یا خارج نمودن یک یا هر دو غده آدرنال درمان می‌شود. در طی عمل و متعاقب آن، باید مقادیر زیاد کورتیزول برای بیمار تجویز گردد. روز عمل جراحی تا ۳۰۰mg هیدروکورتیزون محلول به صورت انفوزیون وریدی پیوسته می‌تواند تجویز شود. سپس به طور آهسته باید مقدار تجویز روزانه را به حد طبیعی هورمون مورد نیاز رساند، چون کاهش سریع دوز دارو در این بیماران ممکن است موجب بروز علایم ترک[۱]، همچون تب و درد مفاصل گردد. در صورت برداشتن غده آدرنال توسط عمل جراحی، درمان نگهدارنده درازمدت همان گونه که در مورد نارسایی آدرنال توضیح داده شد، به کار می‌رود.

c. سندرم مقاومت جنرالیزه اولیه به گلوکوکورتیکوئیدها (Chrousos)- این وضعیت ژنتیکی خانوادگی یا تک‌گیر نادر معمولاً به علت جهش‌های غیرفعال کننده ژن گیرنده گلوکوکورتیکوئید است جهت جبران این نقص، محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) بیش از حد فعالیت کرده و تولید ACTH را افزایش می‌دهد که منجر به سطوح بالای در گردش کورتیزول و پیش‌سازهای آن نظیر کورتیکوسترون و ۱۱ دئوکسی‌کورتیکوسترون با فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی و همچنین‌اندروژن‌های آدرنال می‌گردد. این عوامل باعث افزایش فشارخون با یا بدون آلکالوز هیپوکالمیک و هیپرآندروژنی می‌شوند که به صورت خصوصیات مردانه و بلوغ زودرس در بچه‌ها و جوش و هیرسوتیسم، کچلی مردانه و اختلالات قاعدگی (به صورت

---

1. withdrawal

الیگومنوره و کاهش باروری) در زنان ظاهر می‌گردد. درمان این سندرم توسط دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئید، مثلاً دگزامتازون، بدون خصوصیات مینرالوکورتیکوئیدی می‌گردد. این دوزها باید جهت طبیعی کردن تولید کورتیزول، پیش‌ساز کورتیزول واندروژن‌های آدرنال تنظیم گردد.

d. آلدوسترونیسم - آلدوسترونیسم اولیه معمولاً در اثر تولید بیش از حد آلدوسترون توسط یک آدنوم آدرنال ایجاد می‌گردد. معهذا، ممکن است ترشح بیش از حد هورمون ناشی از هیپرپلازی آدرنال یا یک تومور بدخیم باشد. یافته‌های بالینی شامل افزایش فشارخون، ضعف و کزاز ناشی از اتلاف مستمر پتاسیم از کلیه‌ها می‌باشد که منجر به هیپوکالمی، آلکالوز و هیپرناترمی می‌گردد. این سندرم می‌تواند در اختلالات ناشی از بیوسنتز استروئیدهای آدرنال در اثر ترشح بیش ازاندازه دزوکسی کورتیکوسترون بروز نماید. همگی این ترکیبات دارای فعالیت ذاتی مینرالوکورتیکوئیدی می‌باشند.

در این بیماران برخلاف بیماران مبتلا به هیپرآلدوسترونیسم ثانویه (مراجعه به پایین) فعالیت رنین پلاسما و غلظت آنژیوتانسین II پایین است. هنگامی که دئوکسی کورتیکوسترون استات (روزانه ۲۰mg داخل عضلانی به مدت ۳ روز - در ایالات متحده موجود نیست) یا فلودروکورتیزون (۰/۲mg دوبار در روز به صورت خوراکی برای ۳ روز) در درمان آنها استفاده می‌شود، موجب حفظ سدیم در بدن نمی‌شود و ترشح آلدوسترون نیز چندان کاهش نمی‌یابد. وقتی که این اختلال خفیف باشد، اگر ازاندازه‌گیری پتاسیم برای بیماریابی استفاده شود ممکن است تشخیص داده نشود. روش مناسب‌تر ردیابی بیماران، توجه به افزایش نسبت آلدوسترون به رنین است. این بیماران معمولاً وقتی که تحت درمان با اسپیرونولاکتون (عامل مهارگیرنده آلدوسترون) قرار می‌گیرند بهبود می‌یابند و پاسخ آنها به این دارو ارزش تشخیصی و درمانی دارد.

۳. استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها در تشخیص بیماری‌ها

- گاه مهار تولید ACTH جهت تعیین منبع ترشح یک هورمون خاص یا تعیین آن که آیا تولید هورمون تحت تأثیر ACTH می‌باشد یا خیر، لازم می‌باشد. در این شرایط، استفاده از ترکیبات خیلی پرقدرت نظیر دگزامتازون مفید خواهد بود، زیرا تجویز مقادیراندکی از دارو، احتمال اشتباه در تفسیر نتایج آزمایشگاهی‌اندازه‌گیری هورمون را در خون یا ادرار به حداقل می‌رساند. به عنوان مثال، اگر با مصرف ۵۰mg کورتیزول قادر به مهار کامل ترشح ACTH باشیم، مقدار ۱۷- هیدروکسی کورتیکواستروئید ادراری در ۲۴ ساعت برابر با ۱۸mg-۱۵ بوده است، زیرا یک سوم دوز تجویز شده به صورت ۱۷- هیدروکسی کورتیکواستروئید وارد ادرار می‌گردد. حال اگر مقدار ۱/۵mg دگزامتازون مورد استفاده قرار گیرد، ترشح ۱۷- هیدروکسی کورتیکواستروئید ادرار در ۲۴ ساعت فقط ۰/۵mg خواهد بود و سطح خونی آن نیز پایین می‌باشد.

آزمون سرکوب دگزامتازون برای تشخیص سندرم کوشینگ مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ از آن در تشخیص افتراقی افسردگی نیز استفاده می‌شود. دگزامتازون به مقدار یک میلی‌گرم، به صورت خوراکی در ساعت ۱۱ شب تجویز می‌شود و یک نمونه پلاسمایی در صبح بعد گرفته می‌شود. در افراد سالم، غلظت کورتیزول معمولاً کمتر از ۳ میکروگرم بر دسی‌لیتر می‌باشد، در حالی که در سندرم کوشینگ غلظت آن به بیش از ۵ میکروگرم بر دسی-لیتر می‌رسد. این نتایج در افراد دچار افسردگی، اضطراب، بیماری و سایر حالات استرس‌زا یا در شرایطی که بیمار تحت درمان با داروهایی باشد که موجب افزایش کاتابولیسم دگزامتازون در کبد می‌شوند، معتبر نخواهند بود. جهت افتراق بین هیپرکورتیزولیسم ناشی از اضطراب،افسردگی و الکلیسم (سندرم کوشینگ کاذب) و سندرم کوشینگ حقیقی، یک تست ترکیبی انجام می‌شود که شامل دگزامتازون (۰/۵mg خوراکی هر ۶ ساعت برای دو روز) و به دنبال آن یک تست استاندارد CRH (۱mg/kg به صورت انفوزیون یکجا ۲ ساعت پس از آخرین دوز دگزامتازون) می‌باشد.

معهذا، در بیماران با تشخیص بالینی سندرم کوشینگ که تشخیص توسط افزایش کورتیزول ادراری تأیید گردیده است، مهار ترشح با تجویز مقادیر زیاد دگزامتازون موجب افتراق افراد مبتلا به بیماری کوشینگ از آنهایی می‌گردد که تومورهای ترشح‌کننده استروئید در قشر آدرنال دارند یا دچار سندرم ترشح نابجای ACTH هستند. دگزامتازون به مقدار ۰/۵mg خوراکی هر ۶ ساعت به مدت ۲ روز تجویز می‌گردد و به دنبال آن ۲mg خوراکی هر ۶ ساعت برای دو روز داده می‌شود و سپس مقدار کورتیزول یا متابولیت‌های آن در ادراراندازه‌گیری می‌شود (تست لیدل) و یا دگزامتازون در یک دوز منفرد ۸ میلی‌گرمی در ساعت ۱۱ شب تجویز شده و غلظت کورتیزول پلاسما در ساعت ۸ صبح روز بعداندازه‌گیری می‌شود. در افراد مبتلا به بیماری کوشینگ اثرات مهارکننده دگزامتازون موجب کاهش سطح هورمون به نصف می‌گردد. در بیمارانی که ترشح هورمون مهارنشده باشد، اگر مبتلا به تومور آدرنال با ترشح کورتیزول باشند، سطح ACTH پایین می‌باشد ولی در بیماران مبتلا به تومور نابجا با ترشح ACTH سطح سرمی ACTH افزایش نشان می‌دهد.

ب) کورتیکواستروئیدها و تحریک کامل ریه جنین

رشد ریه‌ها در جنین توسط ترشح کورتیزول جنینی کنترل می‌گردد. درمان مادر به مقادیر زیاد گلوکوکورتیکوئیدها موجب کاهش شیوع

سندرم زجر تنفسی نوزادان نارس می‌گردد. در مواردی که پیش‌بینی می‌شود زایمان پیش از هفته ۳۴ بارداری رخ دهد، ابتدا ۱۲ میلی‌گرم تزریق می‌گردد. انتخاب بتامتازون به این علت است که میزان اتصال این کورتیکواستروئید به پروتئین‌های پلاسمایی مادر و متابولیسم آن در جفت کمتر از کورتیزول بوده و در نتیجه می‌تواند به مقدار بیشتری از جفت عبور نماید و وارد بدن جنین گردد. یک مطالعه روی ۱۰۰۰۰ نوزاد متولدشده بین هفته‌های ۲۳ تا ۲۵ بارداری نشان داد که مواجهه با کورتیزول برون‌زاد قبل از تولد میزان مرگ و شواهد اختلال رشد عصبی را کاهش می‌دهد.

پ) کورتیکواستروئیدها و اختلالات غیرآدرنال

آنالوگ‌های صناعی کورتیزول در درمان گروهی از بیماری‌ها که هیچ ارتباطی با اختلال عمل آدرنال ندارند مفید می‌باشد (جدول ۲-۳۹). استفاده از کورتیکواستروئیدها در این اختلالات به علت توانایی آنها در مهار پاسخ‌های التهابی و واکنش‌های ایمنی است که در فصل ۵۵ مورد بحث قرار گرفتند. در اختلالاتی که پاسخ نامناسب میزبان عامل عمده تظاهرات بیماری است، این ترکیبات مفید واقع می‌شود. در مواردی که پاسخ‌های التهابی و ایمنی در کنترل فرایند پاتولوژیک اهمیت دارد، تجویز کورتیکواستروئیدها ممکن است خطرناک باشد، ولی در صورتی که همراه با درمان فرآیند بیماری‌زا به کار گرفته شود، از آسیب‌های پاسخ التهابی جلوگیری کرده و مفید واقع می‌شود.

از آنجایی که کورتیکواستروئیدها جنبه درمان قطعی ندارند، فرایند پاتولوژیک ممکن است به پیشرفت خود ادامه دهد، در حالی که تظاهرات بالینی آن فروکش می‌کند. بنابراین، درمان طولانی‌مدت با این داروها مستلزم احتیاط فراوان می‌باشد و فقط زمانی که شدت بیماری ایجاب نماید و سایر اقدامات کم‌خطر مؤثر واقع نشوند، به کار می‌رود.

به طور کلی، حداکثر تلاش باید صورت گیرد تا فرایند بیماری توسط گلوکوکورتیکوئیدهای کوتاه تا متوسط‌الاثر نظیر پردنیزون و پردنیزولون کنترل شود و هر اقدام مناسب دیگری مبذول گردد تا دوز موردنیاز به حداقل برسد (جدول ۱-۳۹). در اسرع وقت باید درمان به صورت یک روز در میان انجام شود (به ادامه بحث مراجعه کنید). نباید دوز تجویز شده به یکباره کاهش یافته یا قطع شود. در صورتی که پیش‌بینی شود نیاز به درمان درازمدت وجود خواهد داشت، انجام رادیوگرافی قفسه‌سینه و آزمون توبرکولین توصیه می‌شود، زیرا درمان با گلوکوکورتیکوئید می‌تواند سل نهفته را فعال سازد. وجود دیابت، زخم پپتیک، استئوپوروز و اختلالات روانی باید بررسی شود و کارکرد قلبی - عروقی ارزیابی گردد.

درمان رد پیوند یکی از کاربردهای مهم گلوکوکورتیکوئیدها است. کارآیی این داروها براساس توان آنها در کاهش بروز آنتی‌ژن در بافت پیوندی، تأخیر در تشکیل عروق، و اختلال در حساس شدن لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و ایجاد سلول‌های سازنده آنتی‌بادی می‌باشد.

سمیت

اثرات مفید این ترکیبات به طور قابل ملاحظه‌ای متفاوت است. به علت اثرات گسترده‌ای که بر روی اندام‌های مختلف بدن دارند، نسبت سود به زیان آنها در هر بیمار باید در نظر گرفته شود. عمده‌ترین اثرات نامطلوب گلوکوکورتیکوئیدها ناشی از اثرات هورمونی آنها است که منجر به بروز تابلوی بالینی سندرم کوشینگ یاتروژنیک[1] می‌گردد.

وقتی گلوکوکورتیکوئیدها برای مدت کوتاهی مصرف می‌شوند (کمتر از دو هفته)، بروز عوارض جانبی خطرناک حتی در صورت مصرف دوزهای نسبتاً زیاد دارو، غیرمعمول است. با این حال، بی‌خوابی، تغییرات رفتاری (عمدتاً هیپومانیا) و زخم‌های پپتیک حاد، گاه فقط به دنبال چند روز مصرف مشاهده می‌شود. پانکراتیت حاد یک عارضهٔ جانبی نادر ولی جدی دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد.

الف) اثرات متابولیک

در اکثر بیمارانی که روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم هیدروکورتیزون یا بیشتر (یا استروئیدهای صناعی به میزان معادل) را به مدت بیش از ۲ هفته مصرف می‌کنند، تغییرات خطرناکی که اصطلاحاً **سندرم کوشینگ یاتروژنیک** نامیده می‌شود بروز می‌نماید. سرعت ابتلا به این سندرم بستگی به مقدار مصرف و زمینه ژنتیکی دارد. صورت بیمار گرد، پف‌آلود و پرخون[2] می‌شود (moon face). توزیع چربی‌ها از انتهاها به تنه، پشت گردن و حفره فوق ترقوه‌ای منتقل می‌شود. افزایش رشد موهای ظریف بر روی ران و تنه و بعضی اوقات صورت مشاهده می‌گردد. آکنه منقوط[3] ناشی از استروئید ممکن است ظاهر شود. افزایش اشتها و بی‌خوابی قابل توجه است. در جریان درمان اختلالات خطرناک یا ناتوان‌کننده با بروز علایم فوق ممکن است نیاز به قطع درمان نباشد. معهذا، تغییرات متابولیک زمینه‌ای همراه با این عوارض ممکن است به صورت خطرناک و شدید بروز نمایند. شکسته شدن مداوم پروتئین‌های بدن و تبدیل اسیدهای آمینه به گلوکز، نیاز به انسولین را افزایش داده و این امر در طول زمان منجر به افزایش وزن، رسوب چربی در احشاء، تحلیل عضلانی، نازک شدن پوست، تشکیل خطوط و کبودی پوست، هیپرگلیسمی و در نهایت، استئوپوروز، دیابت و نکروز غیرعفونی استخوان لگن می‌شود. تحت این شرایط، ترمیم زخم‌ها هم مختل

---

1. iatrogenic
2. moon faceis
3. punctuate acne

جدول ۲-۳۹. برخی از موارد کاربرد درمانی گلوکوکورتیکوئیدها در اختلالات غیرآدرنال.

اختلال	نمونه‌ها
واکنش‌های آلرژیک	ادم آنژیونوروتیک، آسم، نیش زنبور، درماتیت تماسی، واکنش‌های دارویی، رینیت آلرژیک، بیماری سرم، کهیر.
اختلالات کلاژن - عروقی	آرتریت سلول غول‌آسا، لوپوس اریتماتو، سندرم‌های مختلف بافت همبند، پلی‌میوزیت، پلی‌میالژیا روماتیکا، آرتریت روماتوئید، آرتریت گیجگاهی
بیماری‌های چشم	اووئیت حاد، کونژونکتیویت آلرژیک، کوروئیدیت، نوریت عصب بینایی
بیماری‌های گوارشی	بیماری التهابی روده، اسپروی غیرگرمسیری، نکروز کبدی تحت حاد
اختلالات خونی	کم‌خونی همولیتیک اکتسابی، پورپورای آلرژیک حاد، لوسمی، میلوم متعدد، کم‌خونی همولیتیک خودایمن، پورپورای ترومبوسیتوپنیک نهانزاد (ITP)، لنفوم
التهاب سیستمیک	سندرم دیسترس تنفسی حاد (درمان مداوم با دوز متوسط موجب تسریع بهبودی و کاهش مرگ و میر می‌شود)
عفونت‌ها	سندرم دیسترس تنفسی حاد، سپسیس
اختلالات التهابی استخوان‌ها و مفاصل	آرتریت، بورسیت، تنوسینوویت
تهوع و استفراغ	یک دوز بالای دگزامتازون، اثرات تهوع‌آور داروهای کموتراپی و بی‌هوشی عمومی را کاهش می‌دهد.
اختلالات نورولوژیک	ادم مغزی (تجویز دوز بالای دگزامتازون متعاقب جراحی مغز به منظور تقلیل ادم مغزی در دوره پس از عمل)، اسکلروز متعدد (MS)
پیوند اعضا	پیشگیری و درمان وازنش پیوند (سرکوب ایمنی)
بیماری‌های ریوی	پنومونی آسپیراسیون، آسم برونشی، پیشگیری از سندرم زجر تنفسی نوزاد، سارکوئیدوز
اختلالات کلیوی	سندرم نفروتیک
بیماری‌های پوستی	درماتیت آتوپیک، درماتوزها، لیکن سیمپلکس مزمن (نورودرماتیت موضعی)، مایکوزیس فونگوئیدس، پمفیگوس، درماتیت سبورئیک، گزروز
بیماری‌های تیروئید	اگزوفتالمی بدخیم، تیروئیدیت تحت حاد
متفرقه	هیپرکلسمی، بیماری کوهستان

می‌گردد. در صورت بروز دیابت، باید با رژیم غذایی و تجویز انسولین آن را درمان نمود. این بیماران اغلب به انسولین مقاوم می‌باشند ولی ندرتاً به سمت کتواسیدوز می‌روند. به طور کلی، بیماران تحت درمان با کورتیکواستروئیدها، باید از رژیم غذایی با پروتئین و پتاسیم زیاد استفاده نمایند.

ب) عوارض دیگر

عوارض مهم دیگر شامل زخم‌های پپتیک و عوارض حاصل از آن می‌باشد. یافته‌های بالینی که همراه با بیماری‌های دیگر می‌باشند، به ویژه عفونت‌های قارچی و باکتریایی، ممکن است توسط مصرف زیاد گلوکوکورتیکوئیدها مخفی بمانند و در نتیجه بیماران به دقت تحت‌نظر باشند تا از بروز اتفاقات ناگوار ناشی از این بیماری‌ها جلوگیری شود. شیوع میوپاتی در بیماران تحت درمان با گلوکوکورتیکوئیدهای طویل‌الاثر بیشتر است. تجویز چنین داروهایی می‌تواند تهوع، سرگیجه و کاهش وزن در بعضی از بیماران ایجاد نماید که با تغییر دارو، کاهش دوز دارو و افزایش مصرف پروتئین و پتاسیم می‌توان از بروز این عارضه جلوگیری نمود.

هیپومانیا یا سایکوز حاد به ویژه در بیماران تحت درمان با دوزهای بسیار بالای کورتیکواستروئیدها، ممکن است روی دهد. درمان درازمدت با استروئیدهای متوسط یا طویل‌الاثر با افسردگی و کاتاراکت خلفی زیرکپسولی همراه بوده است. در چنین بیمارانی، پیگیری روانی و معاینه دوره‌ای چشم با لامپ اسلیت توصیه می‌شود. افزایش کره چشم شایع بوده و ممکن است منجر به گلوکوم شود. همچنین افزایش فشار خوش‌خیم داخل جمجمه‌ای ممکن است بروز کند. با مقادیر روزانه بیش از ۴۵mg بر مترمربع از سطح بدن از هیدروکورتیزون (یا معادل آن) تأخیر رشد در اطفال

روی می‌دهد. قدرت گلوکوکورتیکوئیدهای متوسط تا طویل‌الاثر در سرکوب رشد، بیش از استروئیدهای طبیعی با دوز معادل می‌باشد.

هنگامی که از استروئیدهایی چون کورتیزون و هیدروکورتیزون با مقادیری بیش از سطح فیزیولوژیک استفاده می‌شود، احتباس سدیم و آب و دفع پتاسیم افزایش می‌یابد، زیرا آنها علاوه بر اثرات گلوکوکورتیکوئیدی، دارای اثرات مینرالوکورتیکوئیدی نیز هستند. در بیمارانی با کارکرد قلبی - عروقی و کلیوی طبیعی، این امر موجب یک آلکالوز هیپوکالمیک هیپوکلرمیک می‌شود و نهایتاً افزایش فشارخون بروز می‌کند. در بیماران مبتلا به هیپوپروتئینمی، بیماری کلیوی یا بیماری کبدی، ادم ممکن است بروز نماید. در بیماران قلبی، حتی مقادیر جزئی از احتباس سدیم ممکن است منجر به نارسایی قلب شود. این اثرات را می‌توان با تجویز استروئیدهای صناعی فاقد قدرت احتباس نمک، محدودکردن سدیم غذایی و مصرف مقادیر مناسب پتاسیم به حداقل رساند.

پ) سرکوب آدرنال

هنگامی که کورتیکواستروئیدها برای بیش از دو هفته تجویز شوند، سرکوب آدرنال ممکن است ایجاد گردد. اگر درمان برای چند هفته یا چند ماه ادامه یابد، درمان جایگزین مناسب به هنگام استرس‌های خفیف (دوبرابر کردن دوز برای دوره‌های ۲۴ تا ۴۸ ساعته) یا شدید (تا ده برابر دوز برای دوره‌های ۴۸ تا ۷۲ ساعته) در مواردی نظیر تصادفات یا جراحی عمده، ضروری خواهد بود. در صورتی که کاهش دوز کورتیکواستروئیدها مدنظر باشد، آن را باید به تدریج انجام داد. اگر قرار باشد که درمان متوقف گردد، روند کاهش باید کاملاً تدریجی باشد تا به سطح جایگزین برسد. برای بازگشت کارکرد طبیعی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال ممکن است به ۲ تا ۱۲ ماه زمان نیاز باشد؛ سطح کورتیزول ممکن است تا ۹-۶ ماه پس از این زمان به حد طبیعی بازگردد. سرکوب ناشی از گلوکوکورتیکوئید یک مشکل فوق هیپوفیزی است و لذا، درمان با ACTH نمی‌تواند زمان موردنیاز برای بازگشت کارکرد طبیعی را کاهش دهد.

اگر در این بیماران مقدار مصرف سریعاً کاهش داده شود، علایم بیماری اولیه ممکن است حتی با شدت بیشتری ظاهر گردد. معهذا، در بیمارانی که بدون یک اختلال زمینه‌ای هستند (مثلاً بیماران پس از جراحی موفقیت‌آمیز به دلیل بیماری کوشینگ) هم با قطع سریع دارو علایمی بروز می‌نماید که عبارتند از: بی‌اشتهایی، تهوع یا استفراغ، کاهش وزن، خواب‌آلودگی، سردرد، تب درد عضله یا مفصل و افت فشارخون وضعیتی. اگرچه بسیاری از این علایم ناشی از نارسایی آدرنال است، در صورت وجود سطح سرمی طبیعی یا افزایش یافته کورتیزول، نشانگر وابستگی به گلوکوکورتیکوئید خواهد بود.

موارد منع استفاده و احتیاط

الف) احتیاط‌های خاص

بیماران تحت درمان با این داروها باید به دقت از جهت بروز هیپرگلیسمی، گلیکوزوری، احتباس سدیم همراه با ادم یا افزایش فشارخون، هیپوکالمی، زخم پپتیک، استئوپوروز، و عفونت‌های مخفی تحت نظر باشند.

دوز دارو تا حد امکان باید کم باشد و در صورتی که امکان نتایج رضایت‌بخش وجود داشته باشد، از روش‌های درمان متناوب (مثلاً یک در میان) باید استفاده نمود. حتی در بیمارانی که مقادیر نسبتاً پایین کورتیکواستروئیدها را دریافت می‌دارند، در صورت بروز استرس مثلاً انجام اعمال جراحی یا بیماری مداخله کننده یا وقوع تصادفات، باید مقدار تجویز دارو افزایش یابد.

ب) موارد منع استفاده

این ترکیبات باید در بیماران مبتلا به زخم پپتیک، بیماری قلبی یا فشارخون بالا همراه با نارسایی قلب، عفونت‌های خاصی نظیر واریسلا یا سل، سایکوز، دیابت، استئوپوروز، گلوکوم، فوق‌العاده با احتیاط مصرف گردند.

انتخاب دارو و برنامه مصرف آن

چون این فرآورده‌ها برحسب میزان اثرات ضدالتهاب و مینرالوکورتیکوئیدی، طول مدت اثر، قیمت و اشکال قابل مصرف (جدول ۱-۳۹)، متفاوت می‌باشند، این عوامل در انتخاب دارو باید مدنظر گرفته شوند.

الف) مقایسه ACTH با استروئیدهای قشر غده فوق کلیه

در گذشته در بیمارانی که آدرنال طبیعی داشتند، استفاده از ACTH برای تحریک ترشح کورتیزول درون‌زاد، نتایج مشابهی با داروهای کورتیکواستروئید داشته است. معهذا، به غیر از مواقعی که افزایش‌اندروژن‌ها مدنظر باشد، استفاده از ACTH به عنوان یک دارو جهت درمان توجیه منطقی ندارد. مواردی که ادعا شده است ACTH اثرات درمانی مؤثرتری نسبت به گلوکوکورتیکوئیدها دارد، احتمالاً مربوط به تجویز مقادیر کمتری از گلوکوکورتیکوئیدها در مقایسه با میزانی بوده که توسط دوز ACTH ایجاد می‌شده است.

ب) مقدار مصرف

در تعیین مقدار دوز مصرفی، پزشک باید شدت بیماری، مقادیری از دارو که جهت ایجاد اثرات مطلوب موردنیاز است و طول مدت درمان را مدنظر داشته باشد، در پاره‌ای از بیماری‌ها، دوز نگهدارنده دارو کمتر از مقدار مورد نیاز اولیه است. در چنین مواردی لازم است

دوز روزانه را تدریجاً به حداقل ممکن کاهش داد، به طوری که افزایش خفیفی در علایم و نشانه‌ها مشاهده گردد.

هنگامی که جهت مهار ACTH لازم باشد که پیوسته سطح سرمی دارو در مقادیر بالایی نگاه داشته شود، از یک فراورده تزریقی با جذب آهسته یا مقادیر کم کورتیکواستروئید خوراکی در فواصل مکرر استفاده می‌شود. عکس این حالت در درمان اختلالات التهابی یا آلرژیک به کار می‌رود که در این موارد، تجویز همان میزان تام دارو در دفعات کمتر ممکن است مؤثرتر از مصرف دوزهای کوچکتر و متعدد یا استفاده از نوع تزریقی یا جذب آهسته باشد.

اختلالات خودایمن شدیدی که‌اندام‌های حیاتی را درگیر کرده باشند، باید با دوزهای بالا درمان شوند؛ در این موارد، خطر عدم درمان به‌اندازه تجویز داروی اضافی خواهد بود. برای به حداقل رساندن رسوب مجموعه‌های ایمنی و هجوم لکوسیت‌ها و ماکروفاژها، در ابتدا استفاده از پردنیزولون روزانه به مقدار 1mg/kg در دوزهای منقسم لازم می‌باشد. مصرف این مقدار از دارو تا زمانی که تظاهرات بالینی بیماری شدید است، ادامه می‌یابد و سپس دوز مصرفی می‌تواند به تدریج کاهش یابد.

در مواردی که مصرف مقادیر زیادی از دارو به عنوان دوز نگهدارنده برای مدت طولانی ضرورت داشته باشد، ممکن است روش تجویز یک روز در میان را پس از کنترل اولیه بیماری به کار برد. در این روش حتی مصرف مقدار زیادی از دارو (مثلاً 100mg پردنیزون) را می‌توان با حداقل عوارض به کار برد، زیرا در فاصله زمانی بین تجویز دوزهای دارو، دوره‌های جبرانی وجود دارد. انتقال از روش تجویز روزانه به روش یک روز در میان، می‌تواند بعد از کنترل علایم بیمار صورت گیرد. این انتقال باید به تدریج صورت گیرد و همراه با حفظ تدابیر حفاظتی در فواصل مصرف دوزهای دارو باشد.

هنگام انتخاب دارویی جهت استفاده در مقادیر زیاد بهتر است از استروئید صناعی کوتاه یا متوسط‌الاثر و با حداقل اثرات مینرالوکورتیکوئیدی استفاده نمود و در صورت امکان، بهتر است دارو را هر روز صبح و به صورت دوز منفرد تجویز کرد.

پ) اشکال خاص مصرف دارو

استفاده از درمان موضعی، نظیر فرآورده‌های موضعی برای بیماری‌های جلدی، اشکال چشمی برای بیماری‌های چشم، استروئیدهای استنشاقی برای آسم، تزریق داخل مفصلی در بیماری‌های مفصلی و تنقیه هیدروکورتیزون در کولیت اولسراتیو، امکان مصرف مقادیر زیادی از این داروها را با حداقل عوارض جانبی فراهم ساخته است.

بکلومتازون دی‌پروپیونات، و چند گلوکوکورتیکوئید دیگر (عمدتاً بودزونید، فلونیزولید و مومتازون فوروآت به صورت استنشاقی)، در درمان آسم بسیار مؤثر بوده‌اند (فصل ۲۰).

بکلومتازون دی‌پروپیونات، تریامسینولون استوناید، و بودزونید، فلونیزولید، فلوتیکازون و سایر داروها به صورت اسپری‌های بینی برای درمان موضعی رینیت آلرژیک در دسترس هستند. این داروها در دوزهای (۱ تا ۲ اسپری ۲ تا ۳ بار در روز) مؤثرند و از آن جایی که در اغلب بیماران سطح پلاسمایی بسیار پایینی ایجاد می‌کنند، اختلالی در کارکرد آدرنال ایجاد نشده و با عوارض سیستمیک همراه نیستند.

کورتیکواستروئیدهای موجود در اشکال پماد، کرم، لوسیون و اسپری در سطح وسیعی در بیماری‌های پوستی به کار گرفته می‌شوند. این فراورده‌ها در فصل ۶۱ با جزئیات بیشتری توضیح داده شده‌اند.

اخیراً قرص‌های جدید هیدروکورتیزون با رهایش آهسته تولید شده‌اند که در بیماران آدیسونی و مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، قابلیت جایگزین شدن درمان را دارند. این قرص‌های سطحی در کورتیزول پلاسمایی را ایجاد می‌کنند که شبیه مقادیر تولید شده در ریتم‌های شبانه‌روزی است.

مینرالوکورتیکوئیدها (آلدوسترون، دئوکسی کورتیکوسترون، فلودروکورتیزون)

مهمترین مینرالوکورتیکوئید انسانی، آلدوسترون است. معهذا، مقادیر ناچیزی از دزوکسی کورتیکوسترون (DOC) نیز تولید و آزاد می‌شود. اگرچه مقدار DOC در حالت طبیعی قابل توجیه نیست، در گذشته از نظر درمانی دارای اهمیت بود. اثرات و متابولیسم آن مشابه آلدوسترون است که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد. فلودروکورتیزون[1]، یک کورتیکواستروئید صناعی است که عمدتاً به عنوان یک هورمون نگهدارنده نمک مصرف می‌شود.

آلدوسترون

آلدوسترون عمدتاً در منطقه گلومرولوزای قشر فوق کلیه تولید می‌گردد. چگونگی سنتز و ساختار آن در شکل ۱-۳۹ نشان داده شده است. میزان ترشح آلدوسترون به چندین عامل بستگی دارد. ACTH محرک متوسطی در ترشح آلدوسترون است ولی در فرد سالم این اثر تحریکی بیش از چند روز نمی‌تواند ادامه یابد. اگر چه قدرت اثر آلدوسترون در مهار ترشح ACTH کمتر از یک سوم قدرت کورتیزول نیست، مقادیر آلدوسترون تولید شده در قشر آدرنال به آن حد نیست که تأثیری مهاری بر ترشح ACTH داشته باشد.

1. fludrocortisone

پس از برداشتن هیپوفیز و حذف کامل ACTH، میزان ترشح آلدوسترون به نصف تقلیل می‌یابد و این امر حاکی از آن است که عوامل دیگری نظیر آنژیوتانسین در حفظ و شاید تنظیم ترشح آلدوسترون دخیل هستند (فصل ۱۷). تغییرات مستقل از هم ترشح آلدوسترون و کورتیزول را می‌توان بدین گونه نشان داد که برخی از ضایعات دستگاه عصبی مرکزی نظیر قطع ارتباط مخ[1] موجب کاهش ترشح هیدروکورتیزون و برعکس افزایش ترشح آلدوسترون می‌شود.

الف) اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک

آلدوسترون و سایر استروئیدهای دارای خاصیت مینرالوکورتیکوئیدی، موجب افزایش بازجذب سدیم از توبول‌های پیچیده دیستال و جمع کننده پروگزیمال می‌گردند و این امر رابطه‌اندکی با افزایش دفع پتاسیم و یون هیدروژن دارد و همچنین بازجذب سدیم در غدد عرق و بزاق، مخاط دستگاه گوارش و تمامی غشاهای سلولی افزایش می‌یابد. مقادیر بیش ازاندازه آلدوسترون که توسط تومورها ترشح شده یا در اثر مصرف بیش ازاندازه مینرالوکورتیکوئیدها در بدن به وجود می‌آید، موجب هیپوکالمی، آلکالوز متابولیک، افزایش حجم پلاسما و افزایش فشارخون می‌شود.

مینرالوکورتیکوئیدها به وسیله پیوند با گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی موجود در سیتوپلاسم سلول‌های هدف، بالاخص سلول‌های اصلی توبول‌های پیچیده دیستال و جمع کننده پروگزیمال، عمل می‌نمایند. مجموعه گیرنده - دارو وقایعی را مشابه آن چه برای گلوکوکورتیکواستروئیدها گفته شد فعال می‌کنند که در شکل ۴-۳۹ نشان داده شده است. این مسئله قابل توجه است که این گیرنده‌ها به کورتیزول نیز که در مایع خارج سلولی غلظت بالاتری دارد، میل ترکیبی مشابهی دارند. اختصاص این گیرنده‌ها به مینرالوکورتیکوئیدها احتمالاً ناشی از حضور آنزیم ۱۱β- هیدروکسی‌استروئید دهیدروژناز نوع ۲ است که کورتیزول را به کورتیزون تبدیل می‌کند. این ماده اخیر تمایل ناچیزی به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی دارد و فاقد فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی یا گلوکوکورتیکوئیدی در کلیه می‌باشد. تأثیر اصلی فعال شدن گیرنده آلدوسترون، افزایش بروز Na^+/K^+ ATPase و کانال سدیم اپی‌تلیوم است (ENaC).

ب) متابولیسم

مقدار ترشح روزانه آلدوسترون در افراد سالم یک رژیم متعادل نمک، به میزان ۲۰۰-۱۰۰mcg می‌باشد. غلظت پلاسمایی در مردان (در حالت استراحت و خوابیده به پشت) در حدود ۰/۰۰۷mcg بر دسی‌لیتر است. نیمه عمر آلدوسترون هنگام تزریق مقادیر مختصر آن، ۲۰-۱۵ دقیقه است و به نظر نمی‌رسد پیوند محکمی با پروتئین‌های پلاسما داشته باشد.

متابولیسم آلدوسترون مشابه کورتیزول و در حدود ۵۰ میکروگرم در ۲۴ ساعت است که به صورت مشتق کونژوگه تتراهیدروآلدوسترون از طریق ادرار دفع می‌گردد. تقریباً ۵ تا ۱۵ میکروگرم به صورت آزاد یا به صورت ۳- اکسو گلوکورونید در ۲۴ ساعت دفع می‌شود.

دئوکسی کورتیکوسترون (DOC)

DOC که پیش‌ساز آلدوسترون نیز می‌باشد (شکل ۱-۳۹)، به طور طبیعی حدوداً به مقدار ۲۰۰ میکروگرم در روز ترشح می‌شود. نیمه عمر آن پس از تزریق وریدی در حدود ۷۰ دقیقه است. غلظت سرمی آن حدوداً ۳٪ میکروگرم بر دسی‌لیتر است. چگونگی کنترل ترشح آن متفاوت با آلدوسترون است، به این دلیل که ترشح DOC عمدتاً تحت کنترل ACTH است. با وجود این که شدت پاسخ آن به ACTH در اثر محدودیت سدیم در رژیم غذایی افزایش می‌یابد، یک رژیم کم نمک دلیل تطابق موجب افزایش ترشح آن نمی‌گردد. ترشح DOC ممکن است به طور غیرطبیعی در وضعیت‌هایی همچون کارسینوم قشر آدرنال و هیپرپلازی مادرزادی آدرنال به دلیل کاهش فعالیت P450c11 یا P450c17 افزایش یابد.

فلودروکورتیزون

این ماده یک استروئید قوی و دارای هر دو اثر گلوکوکورتیکوئیدی و مینرالوکورتیکوئیدی بوده و رایج‌ترین ترکیب مینرالوکورتیکوئیدی می‌باشد. در دوزهای ۰/۱ میلی‌گرمی به میزان دو تا هفت بار در هفته دارای اثرات قوی در احتباس نمک است و در درمان نارسایی قشر آدرنال همراه با کمبود مینرالوکورتیکوئید به کار می‌رود. این مقادیر آن قدر کم می‌باشد که اثرات ضدالتهابی یا ضد رشد قابل توجهی را ایجاد نمی‌کنند.

آندروژن‌های آدرنال

قشر آدرنال مقادیر زیادی دهیدرواپی‌آندروسترون (DHEA) و مقادیر کمی‌اندروستن‌دیون و تستوسترون ترشح می‌نماید. هر چند به نظر می‌رسد که این‌اندروژن‌ها فرایند طبیعی بلوغ مشارکت داشته باشند، ولی در انسان تغییرات جنسی وابسته به‌اندروژن را به هنگام بلوغ، تحریک نمی‌کنند. مطالعات اخیر گویای این است که DHEA و DHEA سولفات ممکن است آثار فیزیولوژیک مهم دیگری داشته باشند. احتمالاً این اثرات ناشی از تبدیل محیطی DHEA

1. decerebration

به‌اندروژن‌های قوی‌تر یا استروژن‌ها و تعامل (به ترتیب) با گیرنده‌های اندروژنی یا استروژنی می‌باشد. سایر اثرات ممکن است به دلیل تعامل آن با گیرنده‌های GABA نوع A و گیرنده‌های گلوتامات در مغز یا با یک گیرنده هسته‌ای تازه کشف شده در مناطق مرکزی و محیطی ظاهر گردد. مصارف درمانی DHEA در انسان در دست تحقیق است، اما علاقه‌ای نسبت به آن توسط محققین طب ورزشی و متخصصین تغذیه ایجاد شده است.

نتایج مطالعات کنترل شده با دارونما بر روی DHEA در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتو سیستمیک در هر دو گروه کمی آثار سودمند مشاهده گردید؛ در گروه نخست، بهبود قابل توجهی در روند بیماری ایجاد شد و در گروه دوم، وضعیت عمومی بیماران رو به بهبود گذارد. خصوصیات‌اندروژنیک یا استروژنیک DHEA می‌تواند نتایج را در هر دو گروه توجیه نماید. برعکس، هیچ شواهدی مبنی بر سودمندی DHEA در افزایش قدرت عضلانی یا بهبود حافظه وجود ندارد.

■ آنتاگونیست‌های ترکیبات آدرنوکورتیکال

مهارکننده‌های سنتز و آنتاگونیست‌های گلوکوکورتیکوئید

مهارکننده‌های ساخت استروئیدها در چندین مرحلهٔ مختلف اثر می‌گذارند و یک آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئید در سطح گیرنده عمل می‌کند.

آمینوگلوتتیمید (Aminoglutethimide)

آمینوگلوتتیمید (شکل ۵-۳۹) تبدیل کلسترول به پرگننولون را متوقف می‌کند (شکل ۱-۳۹) و موجب کاهش سنتز تمام هورمون‌های فعال استروئیدی می‌گردد. این دارو به همراه دگزامتازون یا هیدروکورتیزون برای کاهش یا مهار تولید استروژن در بیماران مبتلا به کارسینوم پستان به کار گرفته می‌شود. در دوزهای 1g روزانه به خوبی تحمل می‌شود؛ با این حال، در دوزهای بالاتر، خواب‌آلودگی و بثورات جلدی شایع هستند. امروزه به جای آمینوگلوتتیمید از تاموکسیفن (یک آنتاگونیست استروژن) و یا مهارکننده‌های آروماتاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده می‌شود (فصل ۴۰ و ۵۴ را ببینید). این دارو می‌تواند همراه با متی‌راپون یا کتوکونازول جهت کاهش ترشح استروئیدها در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ ناشی از سرطان قشر آدرنال که به درمان با میتوتان پاسخ نمی‌دهند، به کار رود.

ظاهراً آمینوگلوتتیمید کلیرانس بعضی از استروئیدها را افزایش می‌دهد. نشان داده‌اند که این دارو با افزایش متابولیسم دگزامتازون، نیمه عمر آن را از ۴ تا ۵ ساعت به ۲ ساعت کاهش می‌دهد.

کتوکونازول

کتوکونازول که یک مشتق ایمیدازولی ضدقارچ است (فصل ۴۸ را ببینید)، یک مهارکننده قوی و نسبتاً غیرانتخابی سنتز استروئید آدرنال و گنادها می‌باشد. این ترکیب جداشدن زنجیره جانبی کلسترول، P450c17، C17,20-Lyase، ۳-β هیدروکسی‌استروئید دهیدروژناز و P450c11 را که برای سنتز گلوکوکورتیکوئیدها ضروری می‌باشند مهار می‌کند. حساسیت آنزیم‌های P450 نسوج پستانداران به این دارو بسیار کمتر از حساسیت آنزیم‌های قارچی است و به این دلیل آثار مهار آنزیمی آن، تنها با دوزهای زیاد دارو مشاهده می‌شود.

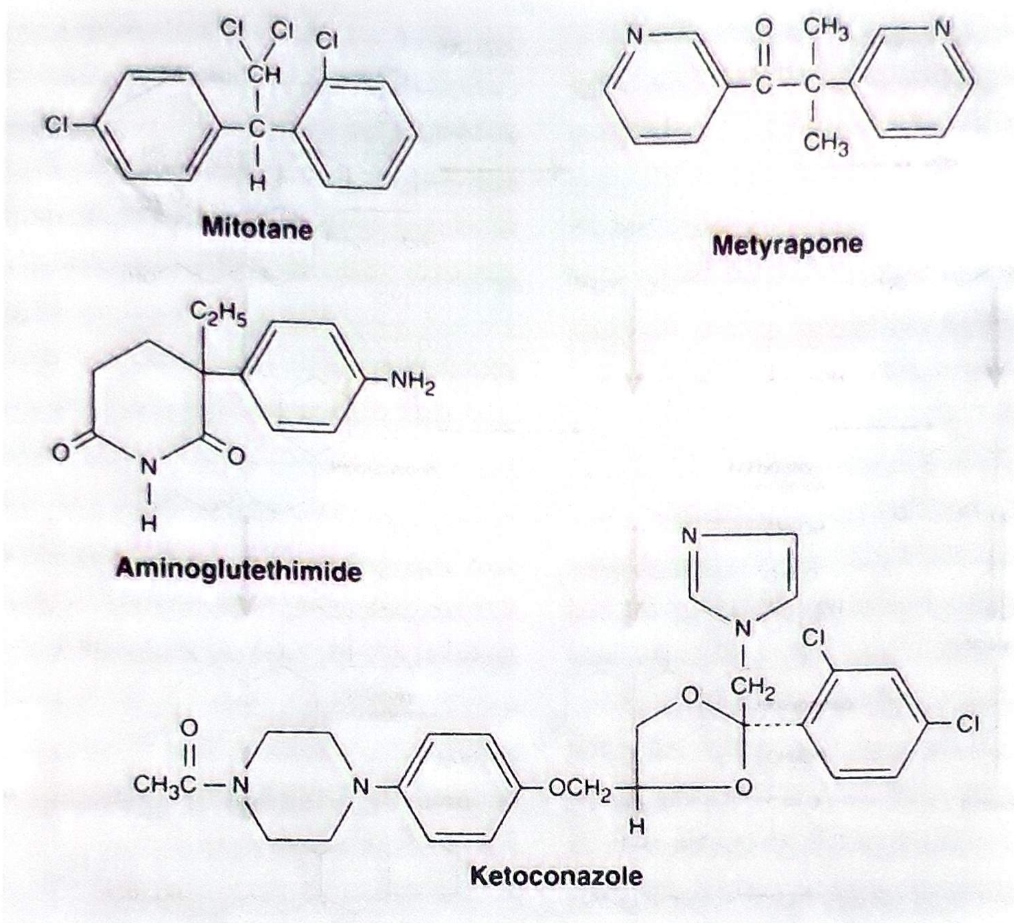
کتوکونازول در درمان بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ با اتیولوژی‌های گوناگون به کار گرفته شده است. مصرف روزانه دارو به مقدار ۲۰۰-۱۲۰۰mg موجب کاهش غلظت هورمون و بهبود قابل توجه علایم بالینی در بعضی از بیماران شده است. این دارو درجاتی از سمیت کبدی دارد و باید با دوز ۲۰۰mg/d شروع شده و به آهستگی به میزان ۲۰۰mg/d در هر ۳-۲ روز افزایش داده شود تا به دوز کلی روزانه ۱۰۰۰mg برسد.

اتومیدات

اتومیدات [R-۱-(اتیل فنیل) ایمیدازول - ۵ - اتیل‌استر] یک داروی منحصر به فرد است که برای القای بیهوشی عمومی و آرام‌بخشی استفاده می‌شود. در دوزهای ساب هیپوتیک ۰/۱mg/kg در ساعت این دارو ساخت استروئیدآدرنال را در سطح ۱۱β - هیدروکسیلاز مهار می‌کند و به عنوان تنها داروی تزریقی در درمان سندرم کوشینگ شدید استفاده می‌شود.

متی‌راپون (Metyrapone)

متی‌راپون (شکل ۵-۳۹) یک مهارکننده نسبتاً انتخابی سنتز استروئید است. این دارو با مهار ۱۱ - هیدروکسیلاسیون موجب اختلال در ساخت کورتیزول و کورتیکوسترون می‌شود. در صورتی که غده هیپوفیز سالم باشد، افزایش جبرانی در ترشح ACTH و ۱۱ - دئوکسی کورتیزول به وجود می‌آید. این واکنش معیاری جهت ارزیابی ظرفیت هیپوفیز قدامی در تولید ACTH است و در مصارف بالینی، به عنوان یک آزمون تشخیصی به کار می‌رود. اگرچه اثرات سمی متی‌راپون فوق‌العاده کمتر از میتوتان می‌باشد (به ادامه مطلب توجه کنید)، می‌تواند موجب بروز سرگیجه گذرا و اختلالات



شکل ۵-۳۹. برخی آنتاگونیست‌های آدرنوکورتیکوئیدی. به دلیل اثرات سمی، چند مورد از این ترکیبات دیگر در آمریکا در دسترس نمی‌باشند.

گوارشی شود. این دارو در حال حاضر در درمان سندرم کوشینگ مصارف وسیعی ندارد. معهذا، در دوزهای ۰/۲۵g دو بار در روز تا ۱g چهار بار در روز می‌تواند تولید کورتیزول را در پاره‌ای از بیماران دچار سندرم کوشینگ درون‌زاد کاهش دهد. لذا ممکن است در درمان تظاهرات بالینی شدید ناشی از ترشح بیش از حد کورتیزول تا زمانی که علت این ازدیاد روشن نشده ، یا همراه با پرتودرمانی یا جراحی مورد استفاده قرار گیرد. این دارو تنها داروی مهارکنندهٔ آدرنال است که می‌توان آن را به زنان حامله مبتلا به سندرم کوشینگ تجویز نمود. مهمترین عوارض جانبی دارو احتباس نمک و آب و هیرسوتیسم است که به علت تبدیل پیش‌ساز ۱۱ - دئوکسی کورتیزول به DOC و ساخت‌اندروژن ایجاد می‌شوند.

متی‌پوران عمدتاً در آزمون‌های کارکرد آدرنال مصرف می‌گردد. قبل و بعد از تجویز این دارو، غلظت خونی ۱۱- دزوکسی‌کورتیزول و دفع ادراری ۱۷- هیدروکسی‌کورتیکوئید اندازه‌گیری می‌شود. در افراد سالم، هنگام مصرف این دارو، دفع ادراری ۱۷- هیدروکسی‌کورتیکوئید دو برابر یا زیادتر می‌گردد. مقدار مصرف در این آزمون ۵۰۰mg-۳۰۰ هر ۴ ساعت در ۶ نوبت است و ادرار بیمار در روز قبل و روز بعد از انجام آزمون جمع‌آوری می‌گردد. در بیماران دچار سندرم کوشینگ، نتایج طبیعی آزمایش نشان‌دهنده آن است که زیادی ترشح کورتیزول ناشی از یک کارسینوم یا آدنوم ترشح‌کننده کورتیزول در آدرنال نمی‌باشد، زیرا ترشح این گونه تومورها موجب وقفه در ترشح ACTH و آتروفی قشر آدرنال می‌گردد.

همچنین جهت بررسی کارکرد آدرنال می‌توان از تجویز متی‌راپون به مقدار ۳-۲g از طریق خوراکی در نیمه شب واندازه‌گیری غلظت ACTH یا ۱۱- دئوکسی‌کورتیزول خون در ساعت ۸ صبح، یااندازه‌گیری و مقایسه میزان ۱۷- هیدروکسی‌کورتیکواستروئید ادرار در ۲۴ ساعت قبل و بعد از تجویز دارو استفاده نمود. در بیمارانی که ضایعات شناخته شده و یا مشکوک هیپوفیز دارند، این روش معیاری جهت بررسی توانایی غده هیپوفیز در تولید ACTH است. این دارو از بازار ایالات متحده جمع‌آوری شده است.

تریلوستان

تریلوستان نیز یک مهارکننده ۳ بتا ۱۷- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز است که در ساخته شدن هورمون‌های آدرنال و گنادها مداخله کرده و با آمینوگلوتتیمید قابل مقایسه می‌باشد. عوارض

جانبی آن غالباً گوارشی است. این عوارض در ۵۰٪ از بیماران و در هر دو دارو بروز می‌نماید. بین این دو ترکیب مقاومت متقاطع برای عوارض جانبی وجود ندارد. تریلوستان در ایالات متحده در دسترس نیست.

آبیراترون

آبیراترون جدیدترین مهارکنندهٔ ساخت استروئید است که به تحقیقات بالینی وارد شده است. این دارو ۱۷ آلفا - هیدروکسیلاز (P450c17) و ۲۰، ۱۷- لیاز را مهار می‌کند (شکل ۱-۳۹). در نتیجه ساخت کورتیزول و استروئیدهای گنادی در آدرنال و استروئیدهای گنادی در گنادها کاهش می‌یابد. یک افزایش جبرانی در ساخت ACTH و آلدوسترون روی می‌دهد، اما از این روند با تجویز همزمان دگزامتازون می‌توان پیشگیری کرد. آبیراترون یک پیش‌داروی استروئیدی خوراکی است و در درمان سرطان پروستات مقاوم مورد تأیید قرار گرفته است.

میفپریستون (RU-486)

تلاش برای ساخت یک آنتاگونیست گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید در اوایل دهه ۱۹۸۰ با ابداع یک ۱۹- نوراستروئید با استخلاف β۱۱ آمینوفنیل به نتیجه رسید. این ترکیب RU486 و بعداً میفپریستون نامیده شد. برخلاف مهارکننده‌های آنزیمی که قبلاً بحث شد، میفپریستون یک آنتاگونیست فارماکولوژیک در گیرنده‌ی استروئید است. این ماده دارای فعالیت قوی آنتی‌پروژستین بوده و در ابتدا به عنوان یک داروی ضدبارداری و القاکننده سقط پیشنهاد شد. دوزهای بالای آن با مهار گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی، اثر ضدگلوکوکورتیکوئیدی اعمال می‌کند. از آنجایی که میفپریستون تمایل بالایی به این گیرنده دارد، موجب می‌شود: ۱- مجموعه گیرنده گلوکوکورتیکوئید - hsp تثبیت گردد و به این ترتیب، از جدایی گیرنده گلوکوکورتیکوئید متصل به RU - ۴۸۶ از پروتئین‌های ملازم hsp جلوگیری شود؛ و ۲- تعامل گیرنده گلوکوکورتیکوئید یا پروتئین‌های تنظیم کننده تغییر کند، به نحوی که در فرایند نسخه‌برداری، کمپلکس‌های غیرفعال در هسته سلول تشکیل شوند. در نتیجه، فعالیت گیرنده گلوکوکورتیکوئید مهار خواهد شد.

نیمه عمر میفپریستون به طور متوسط ۲۰ ساعت است. این مدت از نیمه عمر بسیاری از آگونیست‌های طبیعی و صناعی بیشتر است (نیمه عمر دگزامتازون ۴ تا ۵ ساعت می‌باشد). کمتر از ۱٪ دوز روزانه در ادرار ترشح می‌شود که نشان‌دهنده نقش اندک کلیه‌ها در کلیرانس دارو است. نیمه عمر طولانی میفپریستون به دلیل اتصال پروتئینی بالا و قوی می‌باشد. کمتر از ۵٪ آن به صورت آزاد در پلاسمای خارج شده با دیالیز تعادلی یافت می‌شود. میفپریستون می‌تواند به آلبومین و α_1 - اسید گلیکوپروتئین متصل شود، در حالی که تمایل به CBG از خود نشان نمی‌دهد.

در انسان، میفپریستون موجب مقاومت به گلوکوکورتیکوئید در سراسر بدن می‌شود. به دنبال تجویز خوراکی در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ ناشی از تولید نابجای ACTH یا کارسینوم آدرنال، میفپریستون می‌تواند موجب اصلاح مشخصات ظاهری کوشینگ، برطرف شدن عدم تحمل به گلوکز، بازگشت فشارخون به حد طبیعی، اصلاح سرکوب هورمون‌های تیروئید و گنادها و رفع علایم روانی در این بیماران گردد. امروزه استفاده از میفپریستون محدود به مواردی از ترشح نابجای ACTH یا کارسینوم آدرنال غیرقابل جراحی و مقاوم به سایر اقدامات درمانی می‌باشد. فارماکولوژی و مصرف آن در زنان به عنوان یک آنتاگونیست پروژسترون در فصل ۴۰ شرح داده شده است.

میتوتان

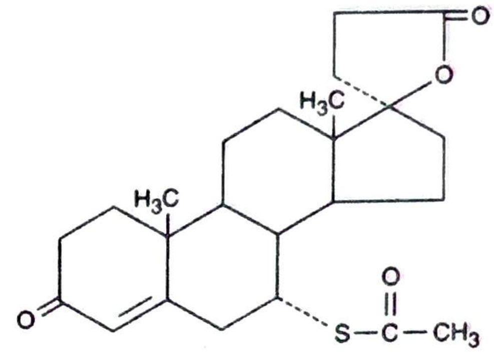
میتوتان (شکل ۵-۳۹) یک داروی وابسته به کلاس DDT از حشره‌کش‌ها، یک تأثیر سیتوتوکسیک غیرانتخابی بر قشر آدرنال در سگ‌ها و تا حد کمتری در انسان دارد. این دارو به صورت خوراکی روزانه تا ۱۲g در دوزهای منقسم تجویز می‌گردد. در حدود ۱/۳ از بیماران مبتلا به کارسینوم آدرنال، موجب کاهش اندازه تومور می‌شود. در ۸۰٪ از بیماران، عوارض جانبی آن به حدی است که کاهش دوز اجتناب‌ناپذیر خواهد بود. این عوارض عبارتند از اسهال، تهوع، استفراغ، افسردگی، خواب‌آلودگی و بثورات جلدی. این دارو امروزه در ایالات متحده در دسترس نیست.

آنتاگونیست‌های مینرالوکورتیکوئید

علاوه بر موادی که در سنتز آلدوسترون اختلال ایجاد می‌کنند، استروئیدهایی وجود دارند که با آلدوسترون در پیوند به گیرنده‌ها رقابت می‌کنند و اثرات محیطی آن را کاهش می‌دهند. پروژسترون از این نظر به مقدار ناچیزی فعال است.

اسپیرونولاکتون یک 7α- استیل تیواسپیرونولاکتون است. شروع اثر آن به کندی صورت می‌گیرد و تا ۳-۲ روز بعد از قطع دارو ادامه می‌یابد. در درمان آلدوسترونیسم اولیه با دوز روزانه ۵۰-۱۰۰mg مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو بسیاری از علایم آلدوسترونیسم را از بین می‌برد. در پاره‌ای از موارد در تشخیص بیماری مفید واقع می‌گردد و در مواردی که برداشتن آدنوم ایجاد کننده هیپرآلدوسترونیسم از طریق جراحی به تأخیر افتد، در کاهش علایم و نشانه‌های بیماری مؤثر واقع می‌شود. برای تشخیص آلدوسترونیسم در بیماران هیپوکالمیک و مبتلا به فشارخون بالا، اسپیرونولاکتون روزانه ۵۰mg-۴۰۰ به مدت ۸-۴ روز مصرف

می‌شود. اگر مقدار مصرف روزانه پتاسیم و سدیم کافی باشد، غلظت پتاسیم طبیعی یا نزدیک به حد نرمال می‌شود. اسپیرونولاکتون همچنین در آماده کردن این بیماران برای جراحی مفید است. بدین منظور روزانه ۴۰۰mg–۳۰۰ دارو به مدت ۲ هفته تجویز می‌گردد که ممکن است موجب کاهش بروز آریتمی قلبی شود.



Spironolactone

همچنین اسپیرونولاکتون به عنوان یک آنتاگونیست‌اندروژن در درمان هیرسوتیسم زنان به کار می‌رود. مصرف روزانه ۲۰۰mg–۵۰ از دارو موجب کاهش تعداد، قطر و سرعت رشد موهای صورت زنان مبتلا به هیرسوتیسم اولیه یا ثانویه ناشی از افزایش بیش از حداندروژن‌ها می‌گردد. اثر دارو معمولاً در عرض دو ماه ظاهر می‌شود و در عرض ۶ ماه به حداکثر اثر می‌رسد.

استفاده از اسپیرونولاکتون به عنوان یک دیورتیک در فصل ۱۵ شرح داده شده است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که این دارو در نارسایی قلب، اثرات مفیدی بیش از اثرات دیورتیک اعمال می‌کند (فصل ۱۳). عوارض جانبی آن عبارتند از هیپرکالمی، آریتمی قلبی، اختلالات قاعدگی، بزرگی پستان‌ها، خواب‌آلودگی، سردرد، اختلالات گوارشی و بثورات جلدی.

اپلرنون[1] یک آنتاگونیست آلدوسترون است که برای درمان هیپرتانسیون تأیید شده است (فصل ۱۱، ۱۳ و ۱۵). همانند اسپیرونولاکتون باعث کاهش مرگ و میر ناشی از نارسایی قلب می‌گردد. این آنتاگونیست گیرنده آلدوسترون تا حدی نسبت به اسپیرونولاکتون انتخابی‌تر است و اثر گزارش‌شده‌ای بر روی گیرنده‌های اندروژن ندارد. دوز استاندارد آن در هیپرتانسیون ۱۰۰mg/d–۵۰ می‌باشد. شایع‌ترین سمیت آن هیپرکالمی است، اما معمولاً خفیف می‌باشد.

دروسپیرنون[2] یک پروژستین به کار رفته در داروهای خوراکی ضدبارداری است که آن نیز اثرات آلدوسترون را آنتاگونیزه می‌کند (فصل ۴۰).

1. eplerenone
2. drospirenone

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
GLUCOCORTICOIDS FOR ORAL & PARENTERAL USE	
Betamethasone	Celestone
Betamethasone sodium phosphate	Generic, Celestone Phosphate
Budesonide	Generic, Entocort EC
Cortisone	Generic
Dexamethasone	Generic, Decadron
Dexamethasone sodium phosphate	Generic
Hydrocortisone (cortisol)	Generic, Cortef
Hydrocortisone acetate	Generic
Hydrocortisone sodium phosphate	Hydrocortone
Hydrocortisone sodium succinate	Generic, Solu-Cortef, others
Methylprednisolone	Generic, Medrol
Methylprednisolone acetate	Generic, Depo-Medrol
Methylprednisolone sodium succinate	Generic, Solu-Medrol, others
Prednisolone	Generic, Prelone, others
Prednisolone acetate	Generic, Flo-Pred
Prednisolone sodium phosphate	Generic, Hydeltrasol
Prednisone	Generic, Deltasone, Prednicot
Triamcinolone acetonide	Generic, Kenalog, Azmacort
Triamcinolone hexacetonide	Aristospan
MINERALOCORTICOIDS	
Fludrocortisone acetate	Generic, Florinef Acetate, Cortineff Acetate
ADRENAL STEROID INHIBITORS	
Abiraterone	Zytiga
Ketoconazole	Generic, Nizoral
Etomidate	Amidate
Mifepristone	Mifeprex, Korlym
Mitotane	Lysodren

Glucocorticoids for respiratory use: See Chapter 20. Glucocorticoids for dermatologic use: See Chapter 61. Glucocorticoids for gastrointestinal use: See Chapter 62.

منابع

Alesci S et al: Glucocorticoid-induced osteoporosis: From basic mechanisms to clinical aspects. Neuroimmunomodulation 2005;12:1.

Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP: Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. Endocr Rev 1996;17:245.

Charmandari E et al: Peripheral CLOCK regulates target-tissue glucocorticoid receptor transcriptional activity in a circadian fashion in man. PLoS One 2011;6:e25612.

Charmandari E, Kino T: Chrousos syndrome: A seminal report, a phylogenetic enigma and the clinical implications of glucocorticoid signaling changes. Eur J Clin Invest 2010;40:932.

Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP: Adrenal insufficiency. Lancet. 2014;383:2152.

Charmandari E, Tsigos C, Chrousos GP: Neuroendocrinology of stress. Ann Rev Physiol 2005;67:259.

Dockery DW et al: Effect of air pollution control on mortality and hospital admissions in Ireland. Res Rep Health Eff Inst 2013;176:3.

Fanelli V et al: Acute respiratory distress syndrome: New definition, current and future therapeutic options. J Thorac Dis 2013;5:326.

Fucic A et al: Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: Reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. Environ Health 2012;11(Suppl 1):S8.

Gawarammana IB, Buckley NA: Medical management of paraquat ingestion. Br J Clin Pharmacol 2011;72:745.

Geusau A et al: Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) intoxication: Clinical and laboratory effects. Environ Health Perspect 2001;109:865.

Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC: *Clinical Toxicology of Commercial Products*, 5th ed. Williams & Wilkins, 1984.

Goyal P, Mishra D, Kumar A: Vehicular emission inventory of criteria pollutants in Delhi. Springerplus 2013;2:216.

Haley RW et al: Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. Toxicol Appl Pharmacol 1999;157:227.

Hamm JI, Chen CY, Birnbaum LS: A mixture of dioxin, furans, and non-ortho PCBs based upon consensus toxic equivalency factors produces dioxin-like reproductive effects. Toxicol Sci 2003;74:182.

Hatch GE et al: Biomarkers of dose and effect of inhaled ozone in resting versus exercising human subjects: Comparison with resting rats. Biomark Insights 2013;8:53.

Heinrich J et al: Long-term exposure to NO2 and PM10 and all-cause and cause-specific mortality in a prospective cohort of women. Occup Environ Med 2013;70:179.

Jacobson JL, Jacobson SW: Association of prenatal exposure to an environmental contaminant with intellectual function in childhood. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40:467.

Järvholm B, Reuterwall C: A comparison of occupational and non-occupational exposure to diesel exhausts and its consequences for studying health effects. Occup Environ Med 2012;69:851.

Kao JW, Nanagas KA: Carbon monoxide poisoning. Emerg Med Clin North Am 2004;22:985.

Kelleher P, Pacheco K, Newman LS: Inorganic dust pneumonias: The metal-related *parenchymal disorders. Environ Health Perspect 2000;108(Suppl 4):685.*

Lorenzoni PJ et al: An electrophysiological study of the intermediate syndrome of organophosphate poisoning. J Clin Neurosci 2010;17:1217.

Lotti M, Moretto A: Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. Toxicol Rev 2005;24:37.

Mann A, Early GL: Acute respiratory distress syndrome. Mo Med 2012;109:371.

Maras M et al: Estrogen-like properties of fluorotelemer alcohols as revealed by mcg-7 breast cancer cell proliferation. Environ Health Perspect 2006;114:100.

Mrema EJ et al: Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. Toxicology 2013;307:74.

Nowack B et al: Analysis of the occupational, consumer and environmental exposure to engineered nanomaterials used in 10 technology sectors. Nanotoxicology 2013;7:1152.

Rappaport SM et al: Human benzene metabolism following occupational and environmental exposures. Chem Biol Interact 2010;184:189.

Raub JA et al: Carbon monoxide poisoning—a public health perspective. Toxicology 2000;145:1.

Ray DE, Fry JR: A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. Pharmacol Ther 2006;111:174.

Rusyn I et al: Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard. Pharmacol Ther 2014;141:55.

Sadasivaiah S, Tozan Y, Breman JG: Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) for indoor residual spraying in Africa: How can it be used for malaria control? Am J Trop Med Hyg 2007;77(6 Suppl):249.

Sharifi S et al: Toxicity of nanomaterials. Chem Soc Rev 2012;41:2323.

Shusterman DJ: Polymer fume fever and other fluorocarbon pyrolysis-related syndromes. Occup Med 1993;8:519.

Soderlund DM et al: Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: Implications for cumulative risk assessment. Toxicology 2002;171:3.

St Hilaire S et al: Estrogen receptor positive breast cancers and their association with environmental factors. Int J Health Geogr 2011;10:10.

پاسخ مطالعهٔ موردی

این بیمار باید تحت درمان با هیدروکورتیزون خوراکی با دوز $10 mg/m^2$ در روز و فلودروکورتیزون با دوز 75mcg/d قرار گیرد. باید به وی یک دستبند «هشدار پزشکی» داد و توضیح داد که در صورت استرس‌های مینور و ماژور باید جایگزینی با هیدروکورتیزون طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت به ترتیب به‌اندازهٔ ۲ تا ۱۰ برابر صورت گیرد.

فصل

۴۰

هورمون‌های گنادی و مهارکننده‌های آنها

George P. Chrousos, MD

مطالعهٔ موردی

یک زن ۲۵ ساله منارک او در ۱۲ سالگی همراه با دوره های قاعدگی طبیعی بود، از حدود یک سال پیش دچار گرگرفتگی، خشکی پوست و مهبل، ضعف، بی‌خوابی و دوره‌های قاعدگی کم و نامنظم شده است. پزشک در بررسی آزمایشگاهی به افزایش سطح FSH و LH پی می‌برد. پزشک نارسایی زودرس تخمدان را تشخیص می‌دهد و استروژن و پروژسترون را تجویز می‌کند. اسکن استخوانی DEXA، t-score<۲/۵ SD یعنی استئوپروز را گزارش کرد. چطور باید هورمون های تخمدانی وی جایگزین گردد؟ چه اقدامی برای استئوپروز وی در طول درمان باید انجام داد؟

علائم اختصاری

گلوبولین اتصالی کورتیکواستروئید (ترانسکورتن)	CBG
دهیدرواپی‌اندروسترون	DHEA
دهیدرواپی‌اندروسترون سولفات	DHEAS
عنصر پاسخ به استروژن	ERE
هورمون محرک فولیکول	FSH
هورمون آزادکنندهٔ گنادوتروپین	GnRH
لیپوپروتئین با دانسیته بالا	HDL
درمان جایگزین هورمونی	HRT
لیپوپروتئین با دانسیته پایین	LDL
هورمون آزاد کننده LH	LH
گلوبولین اتصالی تیروکسین	PRE
عنصر پاسخ به پروژسترون	SERM
تعدیل کننده انتخابی گیرنده استروژن	SHBG
گلوبولین اتصالی هورمونهای جنسی	TBG

تخمدان (استروژن‌ها، پروژستین‌ها، سایر هورمون‌های تخمدان، داروهای خوراکی ضدبارداری، مهارکننده‌ها و آنتاگونیست‌ها و عوامل تحریک تخمک‌گذاری)

تخمدان دارای یک وظیفه‌ی مهم گامت‌سازی می‌باشد که مکمل فعالیت‌های هورمونی آن است. در جنس مونث، گناد در کودکی، طی دورهٔ تکامل و رشد سریع، نسبتاً خاموش است. در هنگام بلوغ، تخمدان یک دورهٔ ۳۰ تا ۴۰ ساله عملکرد دوره‌ای را آغاز می‌کند که **چرخه قاعدگی** نامیده می‌شود و برجسته‌ترین تظاهر قابل مشاهده‌ی آن، خونریزی‌های منظم ماهیانه می‌باشد. تخمدان پس از این دوره قادر به پاسخ دادن به هورمون‌های گنادوتروپینی که از هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود نیست و توقف خونریزی اتفاق می‌افتد که **یائسگی** نامیده می‌شود.

مکانیسم مسئول شروع فعالیت تخمدان در هنگام بلوغ منشاء عصبی دارد، به دلیل اینکه گناد نابالغ را می‌توان توسط گنادوتروپین‌های موجود در هیپوفیز تحریک کرد و اینکه هیپوفیزبه هورمون آزاد کننده‌ی گنادوتروپین هیپوتالاموس (GnRH) پاسخ دهد. با وجود انجام مطالعات گسترده‌ای در این زمینه، مکانیسم شروع بلوغ هنوز مشخص نشده است. ترشح تناوبی و ضربانی گنادوتروپین هیپوفیزی تحت کنترل GnRH فقط یک *شرط لازم*[1] برای شروع فرایند بلوغ است. البته ترشح GnRH در هیپوتالاموس انسان توسط کیس‌پپتین[2] و گیرنده‌اش و نیز عملکرد نوروکینین B[3] و دینورفین[4] بر روی گیرنده‌هایشان تنظیم می‌شود. این سه تنظیم کننده‌ی فرادستی GnRH تشکیل سیستم نورون‌های کیس‌پپتین، نوروکینین B و دینورفین (KNDy) را می‌دهند، که یک نقش کلیدی در شروع و پیشرفت فرایند بلوغ دارد. اخیراً نقش پروتئین انگشت حلقه‌ای ماکورین ۳[۴] (MKRN3) نیز در شروع فرایند بلوغ پذیرفته شده است به این ترتیب که در تنظیم سیستم KNDy دخالت دارد. با این وجود فعالیت پیام‌های مهاری (گاما آمینوبوتیریک اسید، نوروپپتید Y و پپتید شماره۳ مرتبط با RFamide[5]) و پیام‌های تحریکی (گلوتامات)، که فرادست KNDy عمل می‌کنند، نقش اولیه MKRN3 را به عنوان نگهبان(نقطه تنظیم کننده) فرایند بلوغ مورد سوال قرار می‌دهد. در مطالعات اخیر، نقش مکانیزم‌های اپی‌ژنتیک همچون کم کردن فعالیت ژن، به عنوان مثال عملکرد کیس پپتین، در شروع فرایند بلوغ پذیرفته شده است.. در نهایت، حذف اثر مهاری مربوط به دوران کودکی از روی برجستگی میانی هیپوتالاموس منجربه تولید **هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)** به صورت ضربانی و و با تناوب و به مقدار مناسب می‌شود که این تحریک موجب آزاد شدن **هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون محرک جسم زرد (LH)** می‌گردد. (به فصل ۳۷ مرجعه شود). در ابتدا مقادیراندکی از دو هورمون آخر در شب آزاد می‌شوند که موجب آزادسازی مقادیرمحدودی استروژن از از تخمدان می‌شود که سبب تکامل پستان، می‌گردد. متعاقباً FSH و LH در سراسر شبانه روز ترشح می‌شود و موجب ترشح مقادیر بیشتری از استروژن شده و منجر به بزرگی بیشتر پستان‌ها، تغییر در توزیع چربی و جهش رشد می‌گردند که اوج آن بسته شدن اپی‌فیز استخوان‌های بلند می‌باشد. به آغاز عملکرد تخمدان در هنگام بلوغ، **گنادارک**[6] گفته می‌شود.

بعد از یک سال یا بیشتر، مقدار کافی استروژن برای ایجاد تغییراتاندومتر و خونریزی دوره‌ای(**منارک**) تولید می‌گردد. بعد از چند چرخه اولیه که می‌تواند بدون تخمک‌گذاری باشد، یک چرخه طبیعی برقرار می‌شود.

در ابتدای هر چرخه، تعداد متغیری از فولیکولها (فولیکولهای وزیکولی) که هر کدام یک اووم در بر دارند، در پاسخ به FSH شروع به رشد می‌کنند. بعد از ۵ یا ۶ روز، یکی از این فولیکولها که فولیکول غالب خوانده می‌شود، سریع‌تر رشد می‌کند. سلولهای لایه خارجی و گرانولوزای داخلی این فولیکول تکثیر شده و تحت نفوذ LH، استروژن سنتز کرده و شروع به افزایش آزادسازی استروژن می‌کنند. استروژن آزاد شدن FSH را مهار می‌کند که این ممکن است سبب پسرفت فولیکولهای کوچکتر و نابالغ گردد. یک فولیکول بالغ حاوی یک تخمک است که توسط حفره‌ای از مایع که خود توسط سلولهای گرانولوزا و تکا پوشیده می‌شود، احاطه می‌گردد.ترشح استروژن درست قبل از اواسط چرخه، به حداکثر خود می‌رسد و سلول‌های گرانولوزا شروع به ترشح پروژسترون می‌کنند. این تغییرات باعث افزایش مختصر FSH و LH قبل از تخمک گذاری شده و موجب تخمک‌گذاری می‌گردد. هنگامی که فولیکول پاره می‌شود، تخمک در محوطه شکم نزدیک دهانه لوله رحم آزاد می‌گردد.

متعاقب وقایع بالا حفره فولیکول پاره شده پر از خون می‌شود[7] و سلولهای تکا و گرانولوزای لوتئینی شده تکثیر پیدا می‌کنند و جایگزین خون می‌شوند تا جسم زرد را بسازند. سلول‌های این جسم، استروژن و پروژسترون را در باقیمانده چرخه و یا برای مدتی بیشتر (اگر حاملگی روی داده باشد) تولید می‌کنند.

اگر حاملگی اتفاق نیوفتد، جسم زرد شروع به دژنره شدن می‌کند و تولید هورمون متوقف می‌گردد و در نهایت به جسم سفید تبدیل می‌شود.اندومتر در طی مرحله فولیکولی تکثیر می‌یابد و در مرحله لوتئال واجد ساختمان‌های غده‌ای می‌گردد که اینها در فرایند قاعدگی دچار ریزش می‌شوند. این وقایع در شکل ۱- ۴۰ خلاصه شده‌اند.

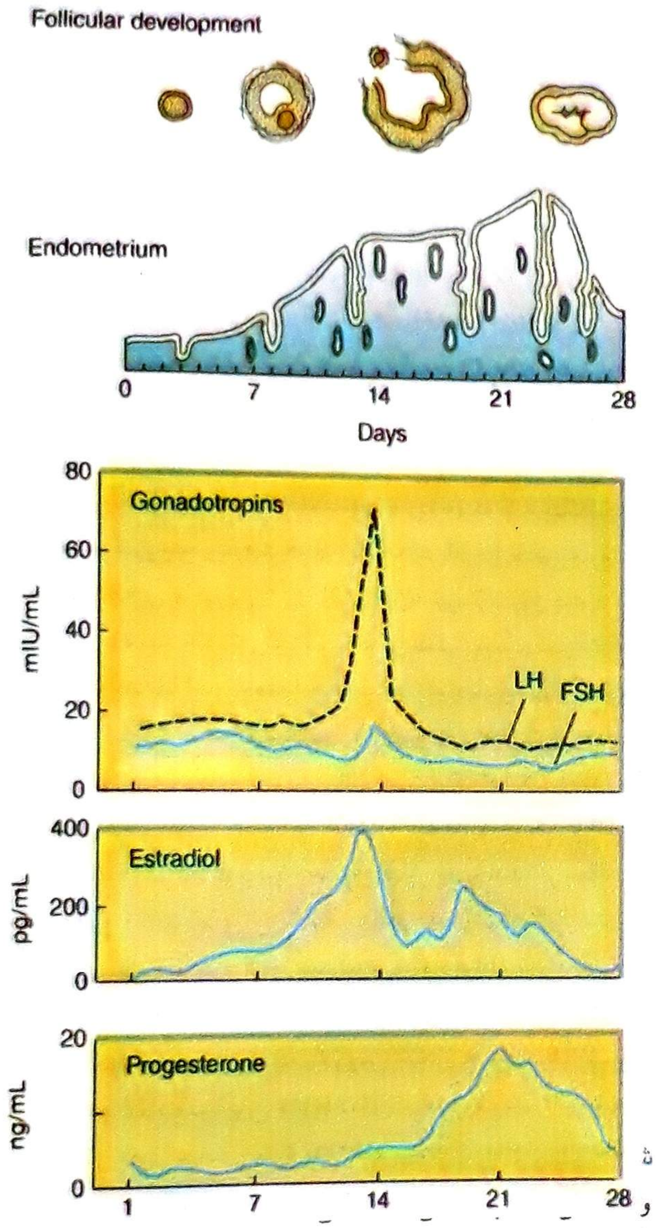
با گذشت زمان به طور طبیعی فعالیت گامت‌سازی و درون ریز تخمدان متوقف می‌گردد که این تغییرات همراه است با توقف خونریزی از رحم (یائسگی) و سن متوسط آن در آمریکا ۵۲ سالگی است. اگر چه ترشح استروژن متوقف می‌گردد، سطح قابل توجهی از استروژن در بسیاری از زنان در نتیجه تبدیل استروئیدهای آدرنال تخمدان نظیراندروستن‌دیون، به استرون و استرادیول تبدیل میشود.

1. Sine quanon
2. Kisspeptin
3. Neurokinin B
4. Dynorphin
5. RFamide – related peptid-3
6. gonadarche

7. corpus hemorrhagicum

الف) اختلال در عملکرد تخمدان

اختلال در کارکرد چرخه تخمدانی حتی در اوج سال‌های باروری شایع است. تعدادانکی از این‌ها در نتیجه التهاب یا فرایندهای نئوپلاستیک حاصل می‌گردند که باعث تأثیر بر رحم، تخمدان و یا هیپوفیز می‌شود بسیاری از اختلالات خفیف که باعث دوره‌هایی از آمنوره یا چرخه‌های بدون تخمک‌گذاری می‌شوند، خود محدود شونده هستند. اغلب در ازتباط با تغییرات هیجانی و یا محیطی بوده و نمایانگر اختلالات موقتی در مراکز استرس در مغز هستند که کنترل ترشح هورمون آزاد کننده گنادوتروپین را بر عهده دارند. اختلالات عدم تخمک‌گذاری همچنین همراه با اختلالات تغذیه‌ای (پراشتهایی یا بی‌اشتهایی عصبی و ورزش‌های سنگین نظیر دو استقامت و شنا دیده شده‌اند، از علل شایع اختلالات مزمن تخمدان می‌توان به پرولاکتینومهای هیپوفیزی و سندروم‌ها و تومورهایی اشاره کرد که موجب افزایش تولیداندروژنهای تخمدانی یا آدرنال می‌شوند. کارکرد طبیعی تخمدان می‌تواند به وسیله‌ی اندروژنهای تولید شده از قشر آدرنال یا تومورهای برخاسته از آن مختل گردد. در تخمدان ممکن است نئوپلاسمهای تولید کننده‌اندروژن نظیر آرنوبلاستومها و نیز تومورهای ترشح کننده استروژن برخاسته از سلولهای گرانولوزا ایجاد شوند.



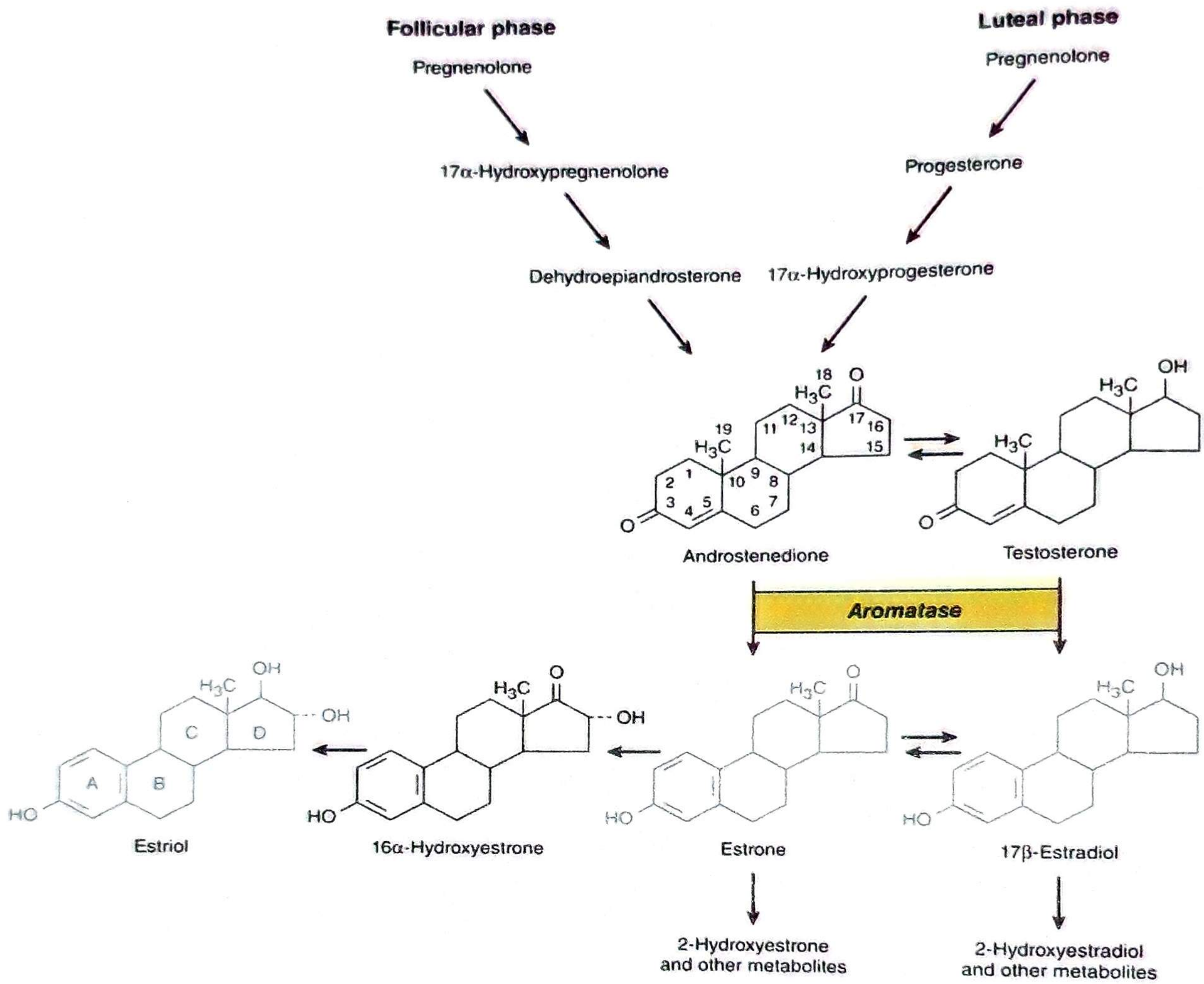
استروژن‌ها

فعالیت استروژنی در تعداد زیادی از مواد شیمیایی دیده می‌شود. علاوه بر تعداد زیادی از استروژن‌های استروئیدی که منشاء حیوانی دارند، استروژن‌های غیر استروئیدی فراوانی نیز سنتز گردیده‌اند. تعدادی از فنل‌ها استروژنیک هستند و فعالیت استروژنی در اشکال متفاوت حیات از جمله نخل اره‌ای[1] در رسوبات دریا شناسایی شده است. ترکیبات شبه استروژن (فلاوونوئیدها) در بسیاری از گیاهان، از جمله سویا و سایر غذاها یافت می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که مصرف این گیاهان ممکن است اثرات استروژنی خفیفی را ایجاد کند. علاوه براین مواد به کار رفته در ساخت پلاستیک (بیس‌فنولها، آلکیل فنولها، فتالات فنولها) دارای اثرات استروژنی می‌باشند. فرضیاتی ارئه شده که این مواد موجب افزایش بروز سرطان پستان در زنان و مردان در جوامع صنعتی شده‌اند.

استروژن‌های طبیعی

استروژن‌های اصلی که توسط زنان تولید می‌گردد، **استرادیول** (estradiol-17β, E_2)، **استرون** (E_1) و **استریول** (E_3) می‌باشند (شکل ۲-۴۰). استرادیول فرآورده عمده ترشحی تخمدان است. اگر چه مقداری استروژن در تخمدان تولید می‌شود، عمده استرون و استریول در کبد از استرادیول و یا در بافت‌های محیطی ازاندروستن‌دیون و سایراندروژنها تشکیل می‌گردد (شکل ۱-۳۹). همان طور که قبلاً ذکر گردید، در طی قسمت اول چرخه قاعدگی، استروژن‌ها توسط سلول‌های تکا و گرانولوزای فولیکول تخمدان تولید می‌گردد. بعد از تخمک‌گذاری، استروژن‌ها و همین‌طور پروژسترون توسط سلولهای گرانولوزا و تکای جسم زرد سنتز می‌گردد و مسیر بیوسنتز آنهااندکی متفاوت است.

1. Saw palmetto



شکل ۲-۴۰. متابولیسم و سنتز استروژن‌ها و تستوسترون.

در طی حاملگی، مقدار زیادی استروژن توسط واحد جفتی-جنینی ساخته می‌شود (این واحد از آدرنال جنین، که پیش‌سازاندروژن را ترشح می‌کند، و جفت، که آن را آروماتیزه می‌کند، تشکیل یافته است). استریول تولید شده واحد جفتی-جنینی، به داخل جریان خون مادر آزاد می‌شود و از طریق ادرار دفع می‌گردد. سنجش مکرر ترشح استریول ادرار مادر یک ارزیابی مفید از سلامت جنین می‌باشد.

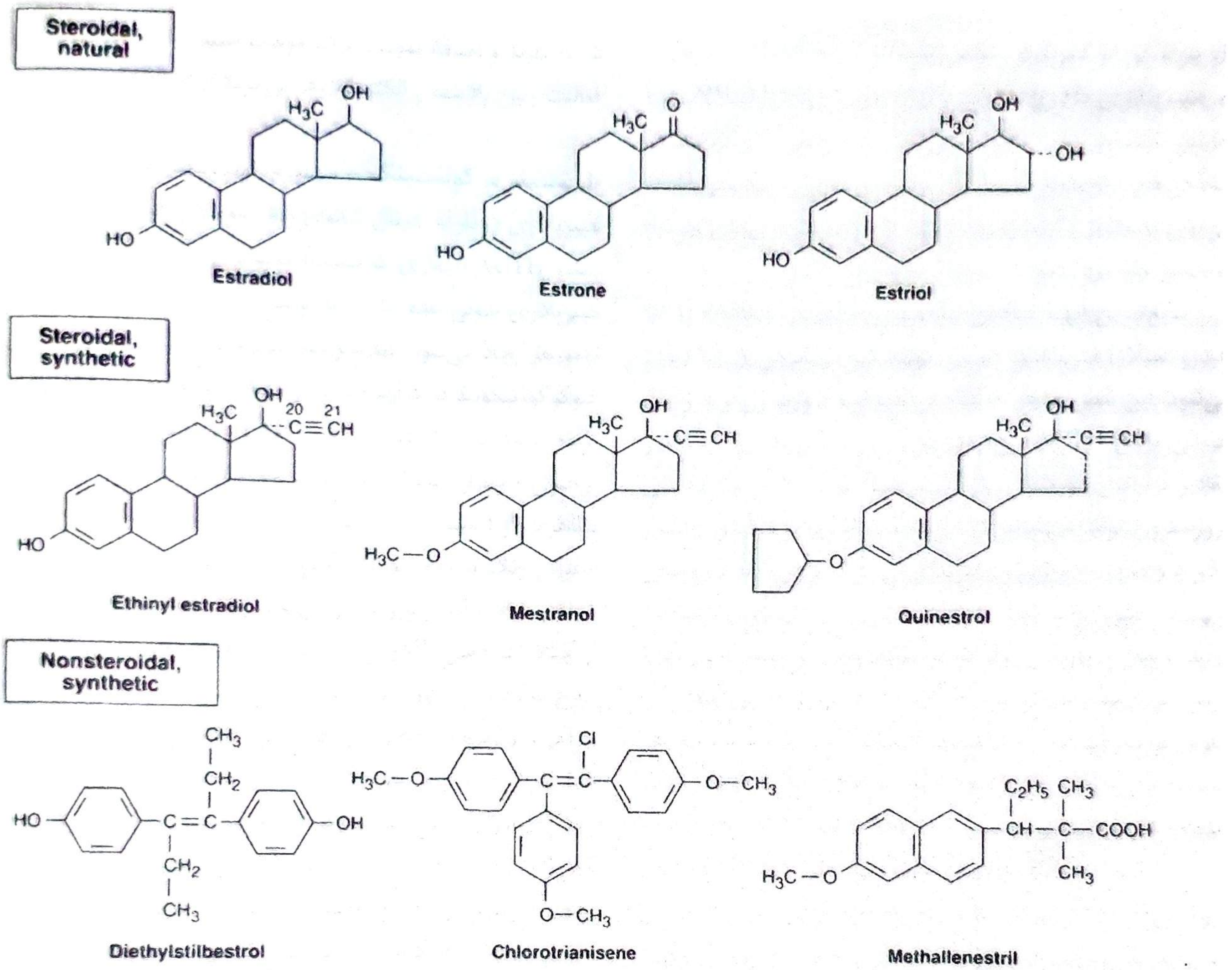
یکی از مهم‌ترین منشاهای طبیعی استروژن، اسب نر[1] می‌باشد که این هورمون را بیشتر از یک مادیان حامله یا زن آبستن آزاد می‌کند. استروژن‌های اسبی equilenin و equilin و مشتقات آنها که در حلقه B و A اشباع نگردیده‌اند، در مقادیر زیاد در ادرار ترشح می‌شود و می‌توان آنها را از ادرار به دست آورد و مورد استفاده دارویی قرار داد.

در زن سالم، استرادیول به میزان متغیری در طول چرخه قاعدگی تولید می‌گردد. در نتیجه سطح پلاسمایی استرادیول از یک حد پایین۵۰pg/ml در مرحله اولیه فولیکولی تا حد بالای در مرحله اولیه فولیکولی تا حد بالای ۳۵۰-۸۵۰pg/ml پیش از تخمک‌گذاری تغییر می‌کند (شکل ۱-۴۰).

استروژن‌های صناعی

تغییرات شیمیایی متنوعی بر روی استروژن‌های طبیعی ایجاد گردیده است که مهمترین آنها به منظور افزایش قدرت این استروژن‌ها هنگام تجویز خوراکی بوده است. بعضی از ساختمان‌های شیمیایی این ترکیبات در شکل ۳-۴۰ نشان داده شده‌اند و موارد استفاده درمانی آنها در جدول ۱-۴۰ درج گردیده است.

1. stallion



شکل ۳–۴۰. مواد دارای فعالیت استروژنی.

علاوه بر استروژن‌های استروئیدی، ترکیبات متنوع غیر استروئیدی با فعالیت استروژنی سنتز گردیده‌اند که مصرف بالینی دارند. اینها عبارتند از دی‌انسترول[1]، دی‌اتیل‌استیل‌بسترول[2]، بنزسترول[3]، هگزسترول[4]، متسترول[5]، متالنسترویل[6] و کلروترویانیسن[7] (شکل۳–۴۰).

فارماکوکینتیک

هنگامی که استرادیول به داخل جریان خون آزاد می‌شود، پیوندهای قوی به یک α_2 گلوبولین به نام SHBG (گلوبولین اتصالی را نداشته و لذا، بخش آزاد آن از نظر فیزیولوژیک فعال می‌باشد.

1. dicestrol
2. diethylstil bestrol
3. benzestrol
4. hexestrol
5. methestrol
6. methallencstril
7. chlorotrianisene

جدول ۱–۴۰. استروژن‌های رایج که کاربرد درمانی دارند.

	متوسط دوز جایگزین
تزریقی	۰/۰۰۵–۰/۲mg در روز
استرادیول میکرونیزه	۱–۲mg در روز
استرادیول سیپیونات	۵–۲mg هر ۳ تا ۴ هفته
استرادیول والرات	۲–۲۰mg یک هفته در میان
استروپیپات	۱/۲۵–۲/۵mg در روز
اتینیل استرادیول	۰/۳–۱/۲۵mg در روز
ترکیبات استروژنی کونژگه، استربفیه یا ترکیبی	
خوراکی	۰/۲–۲mg در روز
جلدی	برچسب
کینسترول	۰/۱–۰/۲mg درهفته
کلروتریانیسن	۱۲–۲۵mg در روز
متالنستریل	۳–۹mg در روز

هورمونهای جنسی) و با پیوندهای سست‌تر به آلبومین متصل می‌گردد. استروژن متصل به پروتئین توان انتشار به داخل سلول‌ها استرادیول توسط کبد و سایر بافتها به استرون و استریول شکل (۲-۴۰) و همچنین به مشتقات ۲- هیدروکسیله و متابولیت‌های کونژوگه (که نا محلول در چربی بوده و قادر به عبور راحت از غشاء سلولی نیستند) تبدیل شده و از طریق صفرا دفع می‌شوند. استرون و استریول تمایل کمی به گیرنده استروژن دارند. با این حال، شکل کونژوگه می‌تواند در روده هیدرولیز شود و به شکل فعال و قابل جذب درآید. استروژن‌ها به میزان‌اندکی در شیر مادر ترشح می‌شوند.

مقادیر قابل توجهی از استروژن‌ها و متابولیک‌های آنها در صفرا ترشح شده و در روده باز جذب می‌شوند. گردش روده‌ای-کبدی حاصله تضمین می‌کند که استروژن‌های خوراکی، تاثیر بسار بیشتری بر کبد نسبت به بافت‌های محیطی خواهند داشت. همان طور که بعداً ملاحظه خواهد شد، تأثیرات کبدی احتمالاً مسؤول بسیاری از واکنش‌های ناخواسته از قبیل افزایش تولید فاکتورهای انعقادی و سوبسترای رنین پلاسما است. تأثیرات کبدی را می‌توان با روش موضوعی (مهبلی)، داخل پوستی (transdermal) یا تزریقی به حداقل رساند.

تأثیرات فیزیولوژیک

الف) مکانیسم

استروژن‌های پلاسما به SHBG متصل شده و از این راه انتشار یافته و وارد سلول می‌شوند تا به گیرنده‌های خود متصل شوند. دو ژن دو ایزوفرم گیرنده استروژنی (β,a) را کد می‌کنند که جزئی از خانواده بزرگ گیرنده‌های استروئید، استرول، اسید رتینوئیک و تیروئید می‌باشند. گیرنده‌های استروژنی غالباً در هسته و متصل به پروتئین‌های پایدارکننده hsp یافت می‌شوند (شکل۴-۳۹).

الحاق هورمون به گیرنده‌اش موجب تغییر شکل آن شده و پروتئین‌های پایدار کننده (عمدتاً hsp90) از مجموعه گیرنده آزاد می‌شود. مجموعه هورمون – گیرنده دیمرهای (اغلب Erβ-Erβ و Erα-Erα، یا Erα-Erβ) را تشکیل می‌دهد که به توالی خاصی از نوکلئوتیدها به نام **عناصر پاسخ دهنده استروژنی**[1] **(EREs)** روی پیش برنده‌های ژن‌های گوناگون متصل شده و نسخه‌برداری آنها را تنظیم می‌کند. ERE از دو نیم قسمت به صورت یک پالیندروم تشکیل شده که توسط تعداداندکی از نوکلئوتیدها به نام جدا کننده[2] از یکدیگر مجزا می‌شوند. همچنین تعامل یک دیمر گیرنده با ERE مشتمل بر تعدادی پروتئین هسته‌ای به نام تنظیم کننده[3] و اجزای ماشین نسخه برداری می‌باشد. به نظر می‌رسد تعاملات پیچیده با پروتئین‌های تنظیم کننده‌ی متنوع، مسئول بعضی از اثرات منحصر در هر بافت هستند که اعمال **تنظیم کننده‌های گیرنده‌های استروژنی انتخابی (SERMs**، به ادامه توجه کنید) را هدایت می‌کنند. همچنین گیرنده ممکن است به فاکتورهای رونویسی دیگری متصل شود تا روی اثرات این فاکتورها در ژن‌های پاسخ‌گویشان تأثیر بگذارد. نکته‌ی جالب این که هر چند ERβ اعمال مجزای خود را از ERα دارد، ERβ همچنین به عنوان یک مهارکننده‌ی منفی غالب ERα عمل می‌کند. پس در حالی که ERα خواص القا کننده‌ی رشد ERα محافظت می‌کنند.

غلظت‌های نسبی و نوع گیرنده‌ها، پروتئین‌های تنظیم کننده و عوامل نسخه برداری، مشخص کننده اثرات اختصاصی هورمون بر هر سلول خواهند بود. اثرات ژنومی استروژن‌ها عمدتاً مربوط به پروتئین‌های ساخته شده در پاسخ به RNA نسخه برداری شده از ژنهای پاسخ دهنده هستند. برخی از اثرات ژنومی غیر مستقیم بوده و با واسطه اثرات اتوکرین و پاراکرین اوتاکوئیدهایی چون فاکتورهای رشد، لیپیدها، گلیکولیپیدها و سیتوکین‌هایی ایجاد می‌شوند که در اثر اعمال هورمون استروژن بر روی سلولهای مجاور به وسیله پروتئین‌های سلولهای هدف ایجاد می‌گردند.

اثرات سریع ناشی از استروژن نظیر برداشت کلسیم توسط سلولهای گرانولوزا و افزایش جریان خون رحمی، به فعال شدن ژنها نیاز ندارند. ظاهراً اینها به واسطه اثرات غیر ژنومی (عمدتاً آنزیمی) مجموعه کلاسیک استروژن – گیرنده بروز می‌کنند و تعدادی از مسیرهای داخل سلولی سیگنال دهی را فعال می‌کنند.

به تازگی، تمام گیرنده‌های استروئیدی به جز گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی دارای موتیف‌های پالیمتولید هستند که امکان افزودن آنزیماتیک پالیملات و افزایش جایگیری گیرنده‌ها در غشای پلاسمایی را فراهم می‌کنند. این گیرنده جهت تعامل و اثر بر پروتئین‌های سیتوپلاسمی و پروتئین‌های مرتبط با غشا بدون نیاز به ورود به هسته و آغاز اثرات رونویسی، حضور دارند.

ب) بلوغ زنانه

استروژن‌ها برای بلوغ جنسی طبیعی و رشد زنان لازم است آنها تکامل مهبل، رحم، لوله‌های رحمی و همین طور خصوصیات ثانویه جنسی را تحریک می‌کنند. آنها تکامل بافت استرومایی و رشد مجاری در پستان را تحریک کرده و مسؤول مرحله سریع رشد و بسته شدن اپی‌فیز استخوان‌های بلند هنگام بلوغ هستند. آنها در رشد موهای زیر بغل و ناحیه تناسلی و تغییر نحوه توزیع چربی بدن

1. estrogen response elements
2. spacer
3. coregulator

و ایجاد قامت زنانه دخالت دارند. مقادیر بیشتر همچنین ایجاد رنگدانه در پوست را تحریک می‌کنند که در ناحیه نوک پستان، آرئول و دستگاه تناسلی واضح‌تر است.

پ) اثر بر اندومتر

علاوه بر تاثیرات آن روی رشد عضله رحم، استروژن دارای یک نقش مهم در تکامل لایه مفروش کننده‌اندومتر می‌باشد. هنگامی که تولید استروژن به طور مناسب هماهنگ با تولید پروژسترون باشد، دوره‌های منظم خونریزی و ریزش‌اندومتر رخ می‌دهد. هنگامی که‌اندومتر به طور مداوم و برای مدتی طولانی در معرض استروژن قرار می‌گیرد، یک هیپرپلازی دراندومتر ایجاد می‌شود که معمولاً با یک الگوی خونریزی غیر طبیعی همراه است.

ت) اثرات متابولیک و قلبی – عروقی

استروژن دارای چندین اثر قلبی – عروقی و متابولیک مهم می‌باشد. به نظر می‌رسد این هورمون به طور نسبی مسؤول نگهداری ساختمان طبیعی پوست و عروق خونی زنان است. استروژن با افزایش آپوپتوز استئوکلاستها و آنتاگونیزه کردن اثرات پاراتورمون و اینترلوکین۶ (که تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها را افزایش می‌دهند)، میزان برداشت استخوانی را کاهش می‌دهد. همچنین این هورمون تولید لپتین توسط بافت چربی را افزایش داده و تا حدی مسؤول نسبت بالاتر این ماده در زنان می‌باشد.

علاوه بر تحریک ساخت آنزیم‌ها و فاکتورهای رشد که منجر به رشد و نمو رحم و پستان می‌گردد، استروژن تولید و فعالیت بسیاری از پروتئین‌های دیگر را در بدن تغییر می‌دهد. تغییرات متابولیک در کبد از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است،زیرا سطح پروتئین‌هایی نظیر SHBG,TBG,CBG، ترانسفرین، سوبسترای رنین و فیبرینوژن در گردش خون افزایش یافته و به این ترتیب، سطح پلاسمایی تیروکسین، استروژن، تستوسترون، آهن، مس و سایر مواد افزایش می‌یابد.

تغییر در ترکیب لیپیدهای پلاسما به دلیل عمل استروژن، دارای خصوصیات زیر است: افزایش لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا (HDL)، کاهش مختصر در لیپوپروتئین‌های با چگالی کم (LDL)، کاهش سطح پلاسمایی تری‌گلیسرید. استروژن اکسیداسیون کبدی چربیها به کتونها را کاهش داده و ساخت تری گلیسریدها را افزایش می‌دهد.

ث) اثر بر انعقاد خون

استروژن باعث افزایش خاصیت انعقادپذیری خون می‌شود. در فاکتورهای خونی تغییراتی مانند افزایش سطح خونی فاکتورهای II، IIV، IX و X و کاهش آنتی ترومبین III ایجاد می‌شوند که تا حدی در نتیجه اثرات کبدی فوق‌الذکر هستند. افزایش پلاسمینوژن و کاهش چسبندگی پلاکت‌ها نیز مشاهده شده است (مراجعه به داروهای ضدبارداری خوراکی در زنان).

ج) سایر اثرات

استروژن‌ها باعث القاء سنتز گیرنده‌های پروژسترون می‌گردند. آنها مسؤل رفتار جنسی در حیوانات و افزایش میل جنسی در انسان هستند. تجویز استروژن‌ها موجب تحریک عناصر مرکزی کنترل کننده استرس می‌شود. تولید CRH و فعالیت دستگاه سمپاتیک را افزایش می‌دهند و موجب بهبود روحیه در زنان دچار کمبوداستروژن می‌شوند.همچنین این هورمون‌ها موجب تسهیل خروج مایع داخل عروقی به فضای بین سلولی و در نتیجه، ادم می‌شوند. در نتیجه کاهش حجم پلاسما، احتباس جبرانی آب و سدیم توسط کلیه صورت می‌گیرد. استروژن‌ها همچنین باعث تعدیل عمل دستگاه عصبی سمپاتیک در کنترل عضلات صاف می‌گردند.

مصارف بالینی[1]

الف) هیپوگنادیسم اولیه

استروژن‌ها به طور گسترده به عنوان درمان جایگزین در بیماران دچار کمبود استروژن استفاده گردیده‌اند. کمبود استروژن ممکن است ناشی از نقص اولیه تکامل تخمدان‌ها، اخته کردن یا یائسگی (زودرس یا به موقع) باشد.

درمان هیپوگنادیسم اولیه معمولاً در سنین ۱۳-۱۱ سالگی برای تحریک تکامل صفات ثانویه جنسی، قاعدگی، تحریک رشد مطلوب، پیشگیری از استئوپروز و جلوگیری از عواقب روانی تأخیر در بلوغ و کمبود استروژن شروع می‌گردد. در درمان تلاش می‌شود تا از فیزیولوژی بلوغ تقلید گردد. درمان با دوزهای کم استروژن (۰/۳ میلی گرم استروژن کونژوگه با ۱۰-۵ میکروگرم اتینیل استرادیول) در طی روزهای ۲۱-۱ هر ماه شروع می‌شود.سپس دوز داروها به تدریج تا میزان دوز بزرگسالان افزایش داده می‌شود و تا زمان یائسگی حفظ می‌شود (تقریباً سن ۵۱ سالگی). پس از اولین خونریزی رحمی یک پروژستین اضافه می‌شود. هنگامی که رشد کامل شد، درمان درازمدت که به طور عمده شامل تجویز استروژن‌ها و پروژستین‌ها با دوزهای بزرگسالان است، ادامه می‌یابد.

ب) درمان هورمونی بعد از یائسگی

علاوه بر علائم و نشانه‌هایی که بلافاصله در مدت کوتاهی پس از قطع کارکرد طبیعی تخمدان مشاهده می‌شود (نظیر قطع قاعدگی، علایم وازوموتور، اختلالات خواب، و آتروفی ژنیتال)، تغییرات با فاصله طولانی‌تر نیز سلامتی زنان یائسه را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

---

۱. استفاده از استروژن‌ها در جلوگیری از حاملگی ذیلاً بحث می‌شود.

این عوارض عبارتند از: تسریع تخریب استخوانی که در زنان مستعد موجب شکستگی ستون فقرات، لگن و مچ دست می‌گردد و تغییرات چربی‌ها که در تسریع بیماری آترواسکلروزی قلبی – عروقی زنان یائسه سهیم هستند. اثرات استروژن‌ها بر روی استخوان به طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است و اثرات قطع هورمون نیز بررسی شده‌اند.معهذا، نقش استروژن و پروژستین در بروز و پیشگیری از بیماری‌های قلبی – عروقی (مسئول مرگ ۳۵۰۰۰۰ نفر در سال) و سرطان پستان (مسئول مرگ ۳۵۰۰۰ نفر در سال) چندان شناخته شده نیست.

پس از یائسگی یا برداشتن تخمدان یا نارسایی زودرس تخمدان که کارکرد طبیعی تخمدان از بین می‌رود و سطح استروژن کاهش می‌یابد، یک افزایش سریع در کلسترول و LDL سرم و کاهش گیرنده‌های LDL مشاهده می‌گردد. HDL زیاد تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد و سطح آن از مردان بالاتر می‌ماند. تری‌گلیسرید و VLDL تفاوت زیادی نمی‌کند. چون اختلالات قلبی – عروقی بیشترین علت مرگ و میر در این گروه سنی هستند، تعیین احتمال خطر بروز آنها نقش عمده‌ای در اتخاذ تصمیم برای آغاز هورمون درمانی ایفا کرده و در انتخاب نوع هورمون تجویزی مؤثر می‌باشد. اثر استروژن درمانی بر چربی‌ها و لیپوپروتئین‌های گردش خون همراه با ۵۰٪ کاهش انفارکتوس قلبی و کاهش مرگ و میر ناشی از سکته تا حد ۴۰٪ بوده است. با این وجود، نتایج یک مطالعه بزرگ کنترل شده از سوی سازمان سلامت زنان (WHI) اخیراً این یافته‌ها را نفی کرده‌اند و هیچ فایده قلبی – عروقی از استروژن به علاوه پروژستین جایگزین را در درمان زنان حوالی یائسگی یا پس از آن نشان نداده‌اند. در حقیقت، در زنانی که درمان جایگزین می‌گیرند ممکن است افزایش‌اندکی در مشکلات قلبی – عروقی و همچنین سرطان پستان وجود داشته باشد. جالب این که یک تأثیر مختصر حفاظت کننده در برابر سرطان کولون مشاهده شده است. هر چند دستورالعمل‌های بالینی کنونی، هورمون درمانی را به طور روتین برای زنان یائسه توصیه نمی‌کنند، درستی گزارش WHI هم زیر سؤال قرار گرفته است . می‌توان گفت که خطر سرطان پستان افزایش نخواهد یافت، به شرطی که درمان بلافاصله بعد از یائسگی آغاز و تا ۷ سال ادامه یابد، در حالی که خطر قلبی – عروقی به شدت آترواسکلروز در آغاز درمان بستگی دارد تجویز استروژن از راه مهبل یا برچسب پوستی ممکن است خطر قلبی – عروقی را کاهش دهد، زیرا گردش خون کبدی را دور می‌زند. زنان مبتلا به یائسگی زودرس حتماً باید هورمون درمانی دریافت کنند.

در مطالعات جدید دیگر، یک تأثیر حفاظت کننده از درمان جایگزین استروژن در برابر بیماری آلزایمر مشاهده گردیده است، اما در چندین مطالعه دیگر این اثر تأیید نشده است.

پروژستین‌ها اثراتی متضاد با استروژن روی LDL و HDL اعمال می‌کنند البته مطالعه بزرگی که اخیراً انجام شده نشان داده است که افزودن پروژستین به استروژن درمانی، خطر قلبی – عروقی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد.

درمان زنان یائسه نیازمند ارزیابی دقیق علائم، بررسی سن و بررسی میزان خطر بیماری‌های قلبی – عروقی، استئوپوروز، سرطان پستان واندومتر است. اثرات هورمون درمانی بر رویهر یک از این مواد و ارزیابی خطر ناشی از درمان هورمونی باید با بیمار در میان گذاشته شود.

اگراندیکاسیون اصلی درمان گرگرفتگی و اختلال خواب باشد درمان با دوزهای پایین استروژن صرفاً جهت کاهش علایم توصیه شده و درمان فقط برای یک دوره کوتاه انجام می‌شود تا از افزایش خطر بروز سرطان پستان اجتناب گردد. استروژن به تنهایی ۵ روز در هفته یا به طور مستمر تجویز می‌شود چون پروژستین‌ها خطر هیپرپلازی و سرطان‌اندومتر را کاهش نمی‌دهند. علایمی همچون گرگرفتگی، تعریق، بی‌خوابی و واژینیت آتروفیک معمولاً با تجویز استروژن‌ها بهبود می‌یابند، بسیاری بیماران احساس خوشایندی می‌کنند و افسردگی یائسگی و سایر اختلالات روانی این دوران برطرف می‌شوند.

نقش استروژن‌ها در جلوگیری و درمان استئوپوروز به دقت مورد مطالعه قرار گرفته است (فصل ۴۲). حجم استخوان بزرگسالان جوان و فعال دهه سوم در حداکثر میزان خود بوده و در زنان و مردان میانسال رو به کاهش می‌گذارد. ایجاد استئوپوروز به مقدار استخوان موجود در شروع این فرآیند، مصرف کلسیم ویتامین D و فعالیت فیزیکی بستگی دارد. خطر استئوپوروز در سیگاری‌های لاغر، نژاد قفقازی و افرادی که فعالیت و میزان مصرف کلسیم آنها کم است و سابقه خانوادگی قوی استئوپوروز دارند، بسیار زیاد است. همچنین افسردگی یک عامل خطرساز مهم در ایجاد استئوپوروز در زنان محسوب می‌شود.

استروژن باید با حداقل دوزی که موجب بهبود علایم می‌گردد، مصرف شود. در زنانی که رحم آنها خارج نشده است، متداول‌ترین روش این است که در ۲۵-۲۱ روز اول هر ماه تجویز شود. دوز روزانه ۰/۳-۱/۲۵mg استروژن کونژوگه یا ۰/۰۱-۰/۰۲mg اتینیل استرادیول است. مطالعات دال بر آن است که دوز متوسط فوق حداکثر تأثیر را در پیشگیری از کاهش چگالی استخوان در یائسگی دارا می‌باشد. به این دلیل، جهت حداکثر تأثیر باید پس از یائسگی هرچه زودتر درمان را آغاز نمود. در این بیماران و سایرین که استروژن دریافت نمی‌کنند، مصرف روزانه کلسیم تا حد ۱۵۰۰mg مفید می‌باشد.

بیمارانی را که در معرض خطر کمتری از ابتلا به استئوپوروز هستند و فقط دچار واژینیت آتروفیک می‌باشند، می‌توان با فرآورده‌های موضعی درمان نمود. تجویز داخل مهبلی در درمان علایم ادراری این بیماران نیز مفید می‌باشد، ولی باید توجه داشت که استروژن‌های

موضعی نیز تقریباً به طور کامل به داخل گردش خون عمومی جذب می‌شوند و باید به طور دوره‌ای تجویز شوند (هرچند با گریز از متابولیسم عبور اول، آثار نامطلوب کبدی کاهش خواهد یافت).

همان طور که در ادامه بیان می‌شود، تجویز استروژن خطر کارسینوم‌اندومتر را افزایش می‌دهد. تجویز مواد پروژسترونی همراه با استروژن از هیپرپلازی‌اندومتر پیشگیری کرده و خطر این سرطان را به طور چشمگیری کاهش می‌دهد. وقتی استروژن برای ۲۵ روز اول ماه تجویز می‌شود ۱۴–۱۰ روز آخر نیز به میزان ۱۰ میلی گرم مدروکسی پروژسترون اضافه می‌گردد، خطر ابتلا به سرطان در مقایسه با افرادی که هورمون جایگزین دریافت نمی‌کنند نصف می‌گردد. با این رژیم درمانی، بعضی از زنان در هنگام قطع استروژن بازگشت علایم بالینی را تجربه می‌کنند. در این بیماران، استروژن قطع نمی‌گردد و در تمام طول دوره ادامه می‌یابد. اگر پروژستین موجب خواب آلودگی یا سایر اثرات نامطلوب گردد، مقدار داروی مصرفی به 5mg–۲/۵ برای ۱۰ روز آخر چرخه کاهش می‌یابد. (که به میزان‌اندکی خطر هیپرپلازی‌اندومتر را افزایش خواهد داد). این رژیم‌های درمانی معمولاً توأم با خونریزی در اواخر هر چرخه هستند. برخی از زنان در روزهای آخر هر چرخه دچار سردرد میگرنی می‌شوند که استفاده مستمر از استروژن از این دردها پیشگیری می‌کند. همچنین زنانی که به خونریزی چرخه‌ای در ارتباط با درمان منقطع اشاره می‌کنند هم می‌توانند درمان پیوسته دریافت کنند. درمان روزانه با 0/625mg استروژن اسبی کونژوگه و 5mg–۲/۵ مدروکسی پروژسترون موجب حذف خونریزی، کنترل علایم وازوموتور، پیشگیری از آتروفی مهبل، حفظ چگالی استخوان و سطح چربی خون مناسب با کاهش کم LDL و افزایش HDL می‌شود. این زنان در بیوپسی دچار آتروفی‌اندومتر هستند. حدوداً نیمی از این بیماران خونریزی در چند ماه اول پس از درمان را تجربه می‌کنند. قطع قاعدگی در ۸۰–۷۰٪ از بیماران پس از ۴ ماه روی می‌دهد و به همین صورت باقی می‌ماند. عمده‌ترین اثر ناخوشایند درمان مستمر نیاز به بیوپسی رحم در صورت وقوع خونریزی در چند ماه اول شروع درمان است.

همان طور که قبلاً مشاهده شد، استروژن‌ها به صورت داخل مهبلی یا جلدی قابل تجویز هستند. وقتی استروژن‌ها با این روش‌ها مصرف می‌شوند، طی اولین گردش از کبد عبور نمی‌کنند و نسبت تأثیرات کبدی به تأثیرات محیطی کاهش می‌یابد.

در بیمارانی نظیر مبتلایان به تومورهای حساس به استروژن که در آنها درمان با استروژن منع شده است، برای رفع علایم وازوموتور می‌توان از کلونیدین استفاده نمود.

پ) سایر موارد استفاده

از استروژن‌ها به همراه پروژستین می‌توان در مهار تخمک‌گذاری بیماران مبتلا به دردهای شدید قاعدگی، درمان هیرسوتیسم و آمنوره ناشی از ترشح بیش از حداندروژن‌ها توسط تخمدان استفاده نمود. تحت این شرایط ممکن است به مهار بیشتری نیاز باشد و داروهای ضدبارداری خوراکی که حاوی ۵۰ میکروگرم استروژن هستند یا ترکیبی از استروژن به میزان‌اندک همراه با یک مهار کننده GnRH تجویز گردد.

عوارض جانبی

عوارض جانبی با شدت متغیر به دنبال استفاده درمانی استروژن‌ها گزارش شده است. تعدادی از عوارض جانبی دیگر که در مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی گزارش شده است ممکن است ناشی از محتوای استروژنی آنها باشد. این داروها در ادامه بحث شده‌اند.

الف) خونریزی رحمی

یک علت مهم خونریزی رحم پس از یائسگی، درمان با استروژن می‌باشد. متأسفانه خونریزی مهبلی در این دوره سنی می‌تواند ناشی از کارسینوم‌اندومتر باشد. برای جلوگیری از اشتباه بیماران باید با حداقل مقادیر ممکن استروژن درمان شوند و همچنین به طور چرخه‌ای مصرف شود، زیرا اگر خونریزی به علت استروژن باشد، بیشتر احتمال دارد که هنگام قطع مصرف ایجاد شود. همان طوری که قبلاً ملاحظه، می‌توان از هیپرپلازی‌اندومتر با استفاده از عوامل پروژسترونی همراه با استروژن در هر چرخه پیشگیری کرد.

ب) سرطان

ارتباط بین درمان با استروژن و سرطان به عنوان یک موضوع تحقیقی قابل توجه مطرح است. اگر چه در درمان کوتاه مدت با استروژن‌ها افزایشی در شیوع سرطان پستان مشاهده نشده است، با مصرف دراز مدت، افزایش‌اندکی در میزان بروز این تومور مشاهده می‌شود. اگر چه میزان خطرناشی از آن به نظر ناچیز است (1/25). در واقع میزان قابل توجهی می‌باشد، زیرا این تومور در ۱۰٪ از زنان روی می‌دهد و تجویز پروژسترون، اثر محافظتی نخواهد داشت. مطالعات نشان می‌دهند که متعاقب خارج کردن یک پستان به دلیل سرطان، با تاموکسیفن (یک آگونیست نسبی‌اندروژن، به ادامه مطلب) نسبت به گروه شاهد؛ به میزان ۳۵٪ کاهش می‌یابد. این مطالعات نشان داده‌اند که تاموکسیفن در اکثر بیماران به خوبی تحمل شده، بر روی چربی‌های پلاسمایی تأثیراتی مشابه استروژن داشته و از کاهش ماده معدنی

استخوان پیشگیری می‌کند. مطالعاتی در مورد تأثیرگذاری احتمالی تاموکسیفن در زنان یائسه‌ای که در خطر سرطان پستان قرار دارند، در دست انجام می‌باشند. یک مطالعه جدید نشان می‌دهد که اثر هورمون درمانی پس از یائسگی با ترکیب استروژن و پروژستین، در ایجاد تکثیر و تراکم سلول‌های اپی‌تلیالی پستان، بیش از تجویز استروژن به تنهایی یا عدم درمان می‌باشد. علاوه بر این، با درمان ترکیبی، تکثیر سلول‌های پستان عمدتاً در واحد مجرا – لوبولی انتهایی صورت می‌گیرد که محل اصلی ایجاد سرطان پستان است. لذا باید مطالعات بیشتری انجام گیرد تا نقش احتمالی پروژستین‌ها در سرطان پستان مشخص گردد.

مطالعات بسیاری افزایش خطر کارسینوم‌اندومتر را در بیمارانی که تنها استروژن مصرف می‌کنند، نشان داده‌اند. به نظر می‌رسد میزان خطر بسته به دوز دارو و مدت استفاده متفاوت باشد: ۱۵ برابر در بیمارانی که مقادیر زیاد استروژن برای ۵ سال یا بیشتر دریافت کرده و ۲-۴ برابر در بیمارانی که دوزهای پایین و کوتاه مدت دریافت کرده‌اند. همان طور که قبلاً ملاحظه کردید، استفاده از یک پروژستین نه تنها از افزایش خطر جلوگیری می‌کند بلکه باعث کاهش شیوع آن نسبت به کل جمعیت می‌گردد.

مقالاتی گزارش کرده‌اند که وقوع آدنوکارسینوم مهبل در دختران جوانی که مادران آنها مقادیر زیادی دی اتیل استیل بسترول در ابتدای حاملگی گرفته‌اند، بیشتر است. بیشترین موارد این سرطان در زنان جوان (۱۴ تا ۴۴ ساله) بوده است. با توجه به اینکه میزان بروز آن در زنان در معرض دارو، ۱ در ۱۰۰۰ مورد می‌باشد، نمی‌توان یک رابطه قطعی علت و معلولی را مطرح نمود. به هر حال، خطر نازایی، حاملگی نابجا و زایمان زودرس نیز افزایش می‌یابد. فعلاً معلوم شده است که اندیکاسیونی برای استفاده از آن در هنگام حاملگی وجود ندارد و از مصرف آن باید خودداری نمود. این که آیا سایر استروژن‌ها تأثیری مشابه با دی اتیل استیل بسترول داشته باشند، شناخته شده نیست. مصرف دی اتیل استیل بسترول باید محدود به درمان سرطان (به طور مثال سرطان پروستات) یا پیشگیری از حاملگی بعد از مقاربت باشد (به ادامه مطلب توجه کنید).

پ) اثرات دیگر

تهوع و حساسیت پستان به لمس شایع هستند و می‌توان با کمترین دوز مؤثر استروژن آن را به حداقل رساند. همچنین افزایش رنگدانه اتفاق می‌افتد. درمان با استروژن با افزایش تواتر سردردهای میگرنی در ارتباط است. کلستاز، افزایش فشارخون و بیماری‌های کیسه صفرا مشاهده می‌گردد.

موارد منع مصرف

استروژن‌ها نباید در بیماران مبتلا به نئوپلاسمهای وابسته به استروژن (نظیر کارسینوم‌اندومتر) یا افراد مبتلا به کارسینوم پستان (یا در معرض خطر بالای آن) تجویز شوند. در مواردی که علت خونریزی مهبلی ناشناخته بود، بیمار دچار اختلال کبدی بوده یا سابقه بیماری‌های ترومبوآمبولیک وجود داشته باشد، باید از مصرف اجتناب کرد. علاوه بر این، استروژن‌ها در سیگاری‌های قهار توصیه نمی‌شوند.

فراورده‌ها و مقادیر مصرف

دوز فراورده‌های طبیعی و صناعی، در جدول ۱-۴۰ درج شده است. اگر چه اثرات هورمونی استروژن‌ها مشابه می‌باشد، قدرت آنها در بین داروهای مختلف و بسته به روش تجویز، متفاوت است. همان طور که قبلاً ملاحظه گردید، استرادیول قوی‌ترین استروژن‌اندوژن می‌باشد و بیشترین تمایل را به گیرنده‌های استروژنی دارد، اما متابولیت‌های آن یعنی استرون و استریول، اثرات رحمی ضعیفی دارند.

برای هر سطح مشخصی از سرکوب گنادوتروپین، فراورده‌های خوراکی استروژن نسبت به فراورده‌های جلدی، تأثیر بیشتری بر سطح پلاسمایی CBG، SHBG و برخی از پروتئین‌های دیگر کبدی نظیر آنژیوتانسینوژن اعمال می‌کنند با مصرف هورمون از راه خوراکی، غلظت‌های بالاتری از آن به کبد می‌رسد و لذا سنتز این پروتئین‌ها افزایش می‌یابد. فراورده‌های جلدی برای اجتناب از این اثر معرفی شدند. اثرات تجویز استرادیول به میزان ۱۰۰-۵۰ میکروگرم از راه جلدی، مشابه اثرات ۱/۲۵-۰/۶۲۵ میلی گرم استروژن خوراکی کونژوگه بر روی غلظت گنادوتروپین‌ها،اندومتر و مهبل می‌باشد. علاوه بر این، فراورده‌های جلدی استروژن، موجب افزایش قابل توجه غلظت سوبسترای رنین، CBG و TBG نشده و تغییرات مشخصی در لیپیدهای سرمی ایجاد نمی‌کنند. داروهای خوراکی ترکیبی حاوی ۰/۶۲۵ میلی گرم استروژن کونژوگه و ۲/۵ میلی گرم مدروکسی پروژسترون استات، برای تجویز در دوران یائسگی در دسترس هستند. از قرص‌های حاوی۰/۶۲۵ میلی گرم استروژن کونژوگه و ۵ میلی گرم مدروکسی پروژسترون به دنبال مصرف استروژن‌های کونژوگه استفاده می‌شود. استروژن‌های خالص در روزهای ۱۴-۱ و قرص‌های ترکیبی در روزهای ۲۸-۱۵ مصرف می‌گردند.

پروژستین‌ها

پروژستین‌های طبیعی: پروژسترون

پروژسترون مهم‌ترین پروژستین در انسان است. علاوه بر نقش مهم هورمونی، به عنوان یک پیش ساز برای تولید استروژن، اندروژن

جدول ۲-۴۰. اثرات داروهای پروژستینی

	راه مصرف	مدت اثر	اثرات[1] استروژنی	اندروژنی	ضد استروژنی	ضداندروژنی	آنابولیک
پروژسترون و مشتقات آن							
پروژسترون	عضلانی	۱ روز	−	−	+	−	−
هیدروکسی پروژسترون کاپروات	عضلانی	۱۴-۸ روز	sl	sl	−	−	−
مدروکسی پروژسترون استات	عضلانی، خوراکی	قرص: ۳-۱ روز تزریق: ۱۲-۴ هفته تزریق، ۱۲-۴ هفته	−	+	+	−	−
مژسترول استات	خوراکی	۳-۱ روز	−	+	−	+	−
مشتقات ۱۷- اتینیل تستوسترون							
دی‌متی‌سترون	خوراکی	۳-۱ روز	−	−	sl	−	−
مشتقات ۱۹- نورتستوسترون							
دزوژسترل	خوراکی	۳-۱ روز	−	−	−	−	−
نوراتینودرل[2]	خوراکی	۳-۱ روز	+	−	−	−	−
لینسترنول[2]	خوراکی	۳-۱ روز	+	+	−	−	+
نوراتیندرون[2]	خوراکی	۳-۱ روز	sl	+	+	−	+
نوراتیندرون استات[2]	خوراکی	۳-۱ روز	sl	+	+	−	+
اتینودیول دی‌استات[2]	خوراکی	۳-۱ روز	sl	+	+	−	−
ال - نورژسترول[2]	خوراکی	۳-۱ روز	−	+	+	−	+

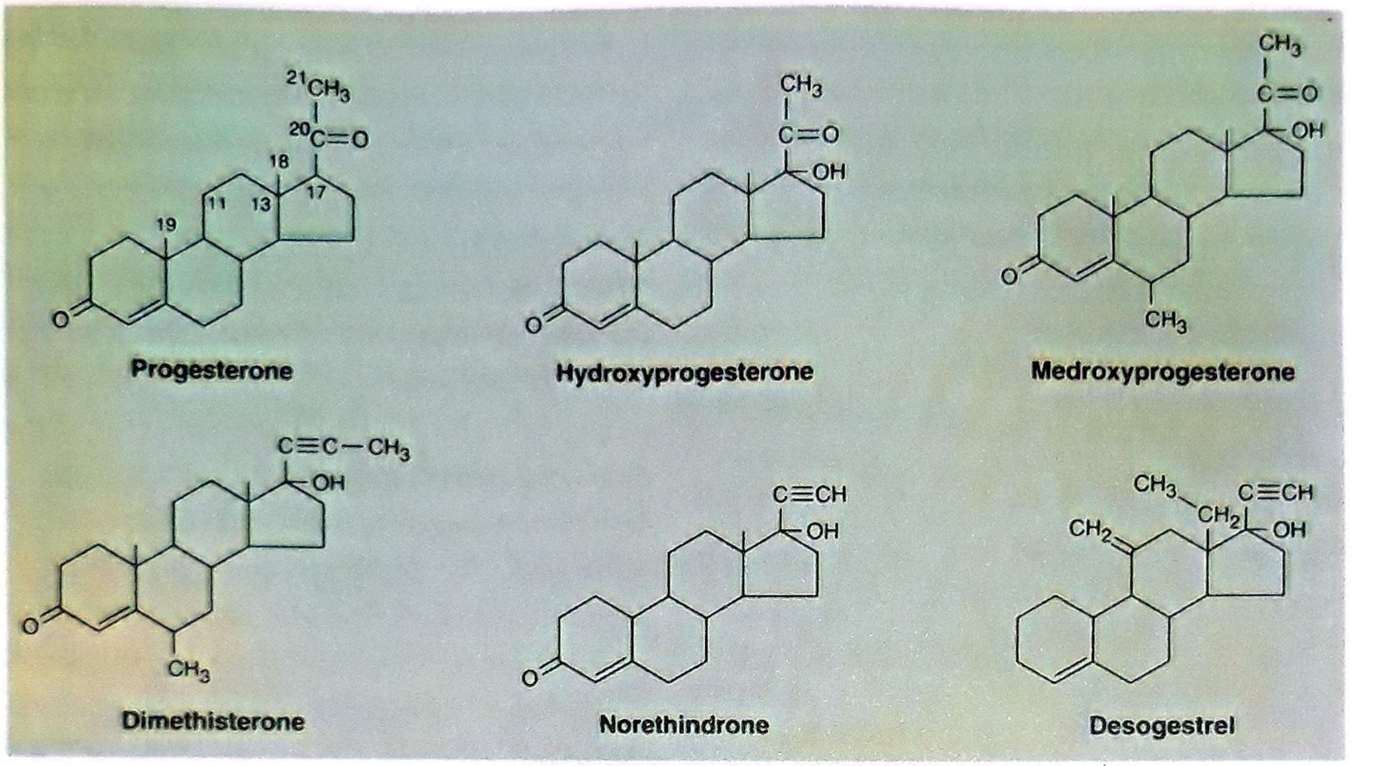
۱) + = فعال؛ - = غیرفعال؛ sl =اندکی فعال. این میزان اثرات در گونه‌های مختلف مشاهده شده و نمی‌توان آنها را به انسان تعمیم داد.
۲) به جدول ۳-۴۰ مراجعه کنید.
۳) در ایالات متحده در دسترس نیست.

و استروئیدهای آدرنوکورتیکال به کار می‌رود. پروژسترون در تخمدان، بیضه و کورتکس آدرنال از کلسترول سنتز می‌گردد. مقادیر زیادی نیز توسط جفت در طی حاملگی سنتز و آزاد می‌گردد.

در تخمدان تولید پروژسترون به طور عمده توسط جسم زرد صورت می‌گیرد. ترشح روزانه پروژسترون در مردان طبیعی حدود ۱-۵mg است و در نتیجه سطح پلاسمایی آن حدود ۰/۰۳ug/dl می‌باشد. در زنان در طی مرحله فولیکولی در حالی که روزانه فقط چند میلی گرم پروژسترون ترشح می‌شود، این سطح فقط اندکی بالاتر است. در طی مرحله لوتئال، سطح پلاسمایی آن از ۰/۵ تا بیش از ۲ug/dl متغیر است (شکل ۱-۴۰). سطوح پلاسمایی پروژسترون افزایش بیشتری دارند و در سه ماهه سوم حاملگی به سطوح حداکثر می‌رسند.

پروژسترون‌های صناعی

ترکیبات پروژستینی گوناگونی تا کنون شناخته شده است. بعضی از این ترکیبات از راه خوراکی موثر هستند. آنها یک گروه هماهنگ را تشکیل نمی‌دهند و همه آنها ز یک یا چند جنبه با پروژسترون متفاوت هستند. در جدول ۲-۴۰ بعضی از این ترکیبات و اثرات آنها آورده شده است. به طور کلی، ترکیبات ۲۱ کربنه (هیدروکسی پروژسترون، مدروکسی پروژسترون، مژسترول و دی‌متی‌سترون) از نظر شیمیایی و فارماکولوژی نزدیک‌ترین ارتباط را با پروژسترون دارند. یک گروه جدید از پروژستین‌های صناعی نسل سوم معرفی شده‌اند که عمدتاً در داروهای ضدبارداری خوراکی به کار می‌روند. این ترکیبات ۱۹- نور، ۱۳- اتیل استروئید عبارتند از دزوژسترول (شکل ۴-۴۰)، ژستودن و نورژستیمات. ادعا شده که آنها تأثیراندروژنی کمتری نسبت به پروژستین‌های صناعی قدیمی‌تر دارند.



شکل ۴-۴۰. پروژسترون و برخی فرآورده‌های پروژستینی مورد استفاده در بالین.

فارماکوکینتیک

پروژسترون از هر طریقی که استفاده شود، به سرعت جذب می‌گردد. نیمه عمر پلاسمایی آن حدوداً ۵ دقیقه است و مقادیراندکی از آن به طور موقت در بافت چربی ذخیره می‌گردد. تقریباً تمامی آن در اولین عبور از کبد متابولیزه می‌شود و به این دلیل هنگامی که به صورت فرمولاسیون معمولی از راه خوراکی مصرف می‌شود، تقریباً بی تأثیر می‌باشد. با این حال، فراورده‌های پروژسترونی میکرونیزه با دوزهای بالا برای مصارف خوراکی معرفی شده‌اند که اثرات پروژسترونی مطلوب را ایجاد می‌کنند.

در کبد، پروژسترون به پرگنانديول متابولیزه و با اسید گلوکورونیک کونژوگه می‌شود و در ادرار به صورت پرگنانديول گلوکورونید ترشح می‌گردد. مقادیر دفع شده پرگنانديول ادرار، به عنوان شاخص تولید پروژسترون مورد استفاده قرار می‌گیرد. علارغم اینکه تبدیل پروژسترون به پرگنانديول روز به روز و از فردی به فرد دیگرمتفاوت است، میزان دفع شده شاخص مفیدی است. علاوه بر پروژسترون،۲۰- آلفا و ۲۰- بتا هیدروکسی پروژسترون (۲۰ آلفا و ۲۰- بتا هیدروکسی -۴- پرگنن ۳- اون) نیز یافت می‌شوند. این ترکیبات در انسان و سایر حیوانات دارای ۱/۵ فعالیت پروژسترون می‌باشند. اطلاعات کمی در رابطه با اهمیت فیزیولوژیک این ترکیبات در دسترس می‌باشد. اما ۲۰- آلفا هیدروکسی پروژسترون در بعضی از حیوانات در مقادیر زیاد تولید می‌گردد و ممکن است دارای اهمیت بیولوژیک باشد. طریقه‌های مصرف رایج و طول مدت اثر پروژستین‌های صناعی در جدول ۲-۴۰ آورده شده است. بیشتر این مواد به مقدار فراوانی به فرآورده‌های غیر فعال متابولیزه می‌شوند که عمدتاً از ادرار دفع می‌گردند.

آثار فیزیولوژیک

الف) مکانیسم

مکانیسم از پروژسترون (که قبلاً با جزئیات بیشتر توضیح داده شد) مشابه سایر هورمون‌های استروئیدی است. پروژستین‌ها وارد سلول می‌شوند و به گیرنده‌های پروژسترون متصل گردیده و بین هسته و سیتوپلاسم توزیع می‌گردند. کمپلکس گیرنده – لیگاند به یک عنصر پاسخ[1] (PRE) می‌پیوندد و نسخه‌برداری ژن را فعال می‌کند. عنصر پاسخ در مورد پروژسترون ظاهراً مشابه عنصر پاسخ کورتیکوئیدها بوده و ویژگی پاسخ وابسته به آن است که کدام گیرنده در سلول بوده و همچنین با سایر فاکتورهای تنظیم‌کننده اختصاصی و نسخه‌برداری مرتبط است. کمپلکس گیرنده-پروژسترون یک دیمر را قبل از ترکیب با DNA تشکیل می‌دهند. همانند گیرنده استروژن، این گیرنده می‌تواند هترودیمرها و هومودیمرهایی بین دو ایزوفرم A و B تشکیل دهد. این ایزوفرم‌ها با اتصال متناوب ژن مشابه ایجاد می‌شوند.

1. response element

ب) اثرات پروژسترونی

پروژسترون روی متابولیسم پروتئین تأثیر ناچیزی دارد؛ باعث تحریک فعالیت لیپوپروتئین لیپاز شده و به نظر می‌رسد رسوب چربی را تسهیل می‌کند. تأثیر آن بر متابولیسم کربوهیدرات برجسته تر است. پروژسترون سطح پایه انسولین و همچنین پاسخ انسولین به گلوکز را افزایش می‌دهد؛ معمولاً تغییری در تحمل به کربوهیدرات‌ها ایجاد نمی‌کند. پروژسترون در کبد ذخیره گلیکوژن را افزایش می‌دهد که احتمالاً ناشی از تسهیل تأثیر انسولین است و موجب افزایش کتوژنز می‌شود.

پروژسترون می‌تواند در توبول کلیه با آلدوسترون برسر گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی رقابت کند و سبب کاهش باز جذب Na^+ شود که این باعث افزایش ترشح آلدوسترون توسط قشر آدرنال می‌گردد (مثلاً در حاملگی). پروژسترون درجه حرارت بدن را در انسان افزایش می‌دهد. مکانیسم این تأثیر شناخته نشده است، اما حدس زده می‌شود که باعث تغییرات در مرکز تنظیم حرارت در هیپوتالاموس می‌گردد. پروژسترون عملکرد مرکز را تغییر می‌دهد. پاسخ تنفسی به CO_2 افزایش می‌یابد امّا پروژسترون‌های صناعی با یک گروه اتینیل فاقد تأثیر تنفسی هستند. این امر موجب کاهش Pco_2 شریانی و حبابچه‌ای در طی حاملگی و مرحله لوتئال چرخه قاعدگی می‌گردد. پروژسترون و استروئیدهای وابسته دارای یک اثر تضعیف کننده و خواب‌آور روی مغز هستند.

پروژسترون مسئول تکامل آلوئول – لوبول دستگاه ترشحی در پستان است. همچنین پروژسترون در موج LH قبل از تخمک‌گذاری شرکت می‌نماید و سبب تغییرات تکاملی و ترشحی‌اندومتر می‌گردد که بعد از تخمک‌گذاری دیده می‌شود (شکل ۱–۴۰).

پروژسترون سطح پلاسمایی بسیاری از اسیدهای آمینه را کاهش می‌دهد و باعث افزایش دفع نیتروژن در ادرار می‌گردد. این هورمون باعث تغییراتی در ساختمان و عمل شبکه‌اندوپلاسمیک صاف در حیوانات آزمایشگاهی می‌شود. اثرات دیگر آن در مبحث داروهای ضدبارداری هورمونی شرح داده می‌شود.

پ) پروژستین‌های صناعی

آنالوگ‌های پروژسترونی ۲۱ کربنه، احتباس سدیم ناشی از آلدوسترون را آنتاگونیزه می‌کنند (قبل را ببینید). سایر ترکیبات (داروهای نسل سوم ۱۹– نورتستوسترون) موجب تغییرات دسیدوایی در استرومای‌اندومتر می‌شوند، در حیوانات آزمایشگاهی از بارداری حمایت نمی‌کنند، مهارکننده‌های قوی‌تر گنادوتروپین هستند و ممکن است تأثیرات استروژنی یا آنابولیک ناچیزی داشته باشند (جدول ۲– ۴۰ و شکل ۴–۴۰). گاه به‌اندروژن‌های بازدارنده گفته می‌شود. پروژستین‌های فاقد فعالیت‌اندروژنی عبارتند از دزوژسترول، نورژستیمات و ژستودین. دو مورد نخست در ترکیب با اتینیل استرادیول به عنوان یک داروی ضدبارداری خوراکی در آمریکا عرضه می‌شود (جدول۳–۴۰). داروهای ضدبارداری خوراکی حاوی پروژستین‌های سیپروترون استات (با خواص ضداندروژنی) در ترکیب با اتینیل استرادیول در مرحله تحقیقاتی در آمریکا قرار دارند.

مصارف بالینی پروژستین‌ها

الف) کاربردهای درمانی

از هورمون‌های پروژستینی عمتاً برای هورمون درمانی جایگزین (قبل را ببینید) و جلوگیری از بارداری (به ادامه توجه کنید) استفاده می‌شود. به علاوه، آنها در ایجاد یک دوره طولانی توقف فعالیت تخمدان برای اهداف دیگر مفید هستند. هنگامی که به تنهایی با دوزهای بالای تزریقی (به طور مثال، مدروکسی پروژسترون استات ۱۵۰mg داخل عضلانی هر ۹۰ روز) استفاده شوند، باعث یک دوره طولانی عدم تخمک‌گذاری و قطع قاعدگی می‌شوند. این درمان در دردهای قاعدگی،اندومتریوز، و اختلالات خونریزی دهنده (هنگامی که استروژن ممنوع باشد) یا جلوگیری از بارداری استفاده می‌شود. مشکل اصلی این درمان آن است که در برخی بیماران کارکرد تخمدان در پی قطع دارو، با تأخیر باز می‌گردد و لذا نباید در بیمارانی که در آینده نزدیک قصد حامله شدن دارند مصرف شود. رژیم مشابه را در درمان گرگرفتگی زنان یائسه‌ای که درمان با استروژن در آنها ممنوع است می‌توان به کار برد.

مدروکسی پروژسترون استات ۲۰mg-۱۰خوراکی دو بار در هفته یا داخل عضلانی $۱۰۰mg/m^2$ هر یک تا ۲ هفته می‌تواند قاعدگی را متوقف کند اما تأثیری بر بلوغ استخوانی تسریع یافته ئر اطفال مبتلا به بلوغ زودرس نخواهد داشت. پروژستین‌ها جایی در درمان سقط عادتی یا تهدید به سقط ندارند. در گذشته تصور می‌شد که احتمال تکرار سقط پس از سقط‌های مکرر، بیش از ۹۰٪ خواهد بود و لذا این داروها را مفید می‌پنداشتند. هنگامی که از پروژستین‌ها برای درمان این بیماران استفاده شد، میزان موفقیت ۸۰٪ بود. امروزه مشخص شده که این بیماران حتی بدون درمان هم فقط در ۲۰٪ موارد سقط خواهند کرد. از طرف دیگر، پروژسترون به صورت آزمایشی جهت به تأخیرانداختن زایمان زودرس تجویز شده و نتایج امیدوارکننده‌ای داشته است.

پروژسترون و مدروکسی پروژسترون در درمان زنانی که مشکل حامله شدن دارند و در کسانی که درجه حرارت پایه‌ای‌شان آهسته بالا می‌آید به کار رفته‌اند، ولی شواهدی در دست نیست که ثابت کند این نحوه درمان موثر است.

فراورده‌های پروژسترون و مدروکسی پروژسترون در درمان سندرم ناراحتی قبل از قاعدگی استفاده شده‌اند. مطالعات کنترل

جدول۳-۴۰. بعضی از داروهای ضدبارداری خوراکی و کاشتنی (implantable) مصرف می‌شوند. (inhibin)

	Estrogen (mg)		Progestin (mg)	
Monophasic Combination Tablets				
Aviane, Falmina, Lessina, Lutera, Orsythia, Sronyx	Ethinyl estradiol	0.02	L-Norgestrel	0.1
Beyaz, Gianvi, Loryna, Yaz, Vestura	Ethinyl estradiol	0.02	Drospirone	3
Gildess 1/20, Junel, Loestrin, Microgestin, Minastrin	Ethinyl estradiol	0.02	Norethindrone	1
Apri, Desogen, Ortho-Cept, Reclipsen, Solia	Ethinyl estradiol	0.03	Desonorgestrel	0.15
Altavera, Chateal, Introvate, Jolessa, Kurvelo, Levora, Marlissa, Portia	Ethinyl estradiol	0.03	L-Norgestrel	0.15
Cryselle, Elinest, Low-Ogestrel	Ethinyl estradiol	0.03	Norgestrel	0.30
Ocella, Safyral, Syeda, Yasmin, Zarah	Ethinyl estradiol	0.03	Drospirenone	3
Gildess, Junel, Loestrin, Microgestin	Ethinyl estradiol	0.03	Norethindrone	1.5
Cyclafem 1/35, Necon 1/35, Norinyl 1/35	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	1
Estarylla, MonoNessa, Ortho-Cyclen, Previfem, Sprintec	Ethinyl estradiol	0.035	Norgestimate	0.25
Alyacen 1/35, Cyclafem 1/35, Dasetta 1/35, Necon 1/35, Norinyl 1+35, Nortrel 1/35, Ortho-Novum 1/35, Pirmella 1/35	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	1
Brevicon, Modicon, Necon 0.5/35, Nortrel 0.5/35, Wera	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	0.5
Ovcon-35, Femcon Fe, Balziva, Briellyn, Gildagia, others	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	0.4
Ogestrel 0.5/50	Ethinyl estradiol	0.05	D,L-Norgestrel	0.5
Norinyl 1+50, Necon 1/50	Mestranol	0.05	Norethindrone	1
Biphasic Combination Tablets				
Azurette, Kariva, Mircette, Viorele				
Days 1–21	Ethinyl estradiol	0.02	Desogestrel	0.15
Days 22–27	Ethinyl estradiol	0.01	None	
Necon 10/11				
Days 1–10	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	0.5
Days 11–21	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	1.0
Triphasic Combination Tablets				
Enpresse, Levonest, Myzilra, Triphasil, Tri-Levlen, Trivora				
Days 1–6	Ethinyl estradiol	0.03	L-Norgestrel	0.05
Days 7–11	Ethinyl estradiol	0.04	L-Norgestrel	0.075
Days 12–21	Ethinyl estradiol	0.03	L-Norgestrel	0.125
Casiant, Cyclessa, Cesia, Velivet				
Days 1–6	Ethinyl estradiol	0.025	Desogestrel	0.1
Days 7–14	Ethinyl estradiol	0.025	Desogestrel	0.125
Days 15–21	Ethinyl estradiol	0.025	Desogestrel	0.15
Alyacen 7/7/7, Cyclafem 7/7/7, Dasetta 7/7/7, Ortho-Novum 7/7/7, Necon 7/7/7, Nortrel 7/7/7, Pirmella 7/7/7				
Days 1–7	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	0.5
Days 8–14	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	0.75
Days 15–21	Ethinyl estradiol	0.035	Norethindrone	1.0
Ortho-Tri-Cyclen				
Days 1–7	Ethinyl estradiol	0.035	Norgestimate	0.18
Days 8–14	Ethinyl estradiol	0.035	Norgestimate	0.215
Days 15–21	Ethinyl estradiol	0.035	Norgestimate	0.25

(continued)

جدول ۳–۴۰. بعضی از داروهای ضدبارداری خوراکی و کاشتنی (implantable) مصرف می‌شوند. (inhibin) (ادامه)

	Estrogen (mg)		Progestin (mg)	
4-Phasic Combination Tablet				
Natazia				
Days 1–2	Estradiol valerate	3	None	—
Days 3–8	Estradiol valerate	2	Dienogest	2
Days 9–25	Estradiol valerate	2	Dienogest	3
Day 26–27	Estradiol valerate	1	None	—
Daily Progestin Tablets				
Camila, Errin, Heather, Jencycla, Jolivette, Lyza, Nora-BE, Nor-QD, Ortho Micronor	None	—	Norethindrone	0.35
Contraceptive Transdermal Patch (Apply 1 Patch per Week)				
Ortho Evra	Ethinyl estradiol	0.02/24 h	Norgestromin	0.150/24 h
Implantable Progestin Preparation				
Implanon, Nexplanon	None		Etonogestrel (one tube of 68 mg)	

[1]The estrogen-containing compounds are arranged in order of increasing content of estrogen. Other preparations are available. (Ethinyl estradiol and mestranol have similar potencies.)

شده مفید بودن این درمان را ثابت نکرده، مگر در دوزهایی که برای مهار تخمک‌گذاری کافی باشد.

ب) استفاده‌های تشخیصی

از پروژسترون به عنوان یک آزمون تشخیصی ترشح استروژن استفاده می‌شود. پروژسترون روزانه $150 mg$ یا مدروکسی پروژسترون روزانه $10 mg$ برای مدت ۷–۵ روز مصرف می‌شود و بعد از قطع آن خونریزی در زنان دچار آمنوره تنها در صورتی رخ می‌دهد که‌اندومتر تحت تأثیر استروژن قرار گرفته باشد. ترکیبی از پروژستین و استروژن را می‌توان جهت آزمون پاسخ‌دهی‌اندومتر در بیماران مبتلا به آمنوره به کار برد.

موارد منع مصرف، احتیاط‌ها و عوارض جانبی

مطالعات اخیر با ترکیبات پروژسترونی به تنهایی یا همراه با داروهای خوراکی ضدبارداری نشان می‌دهند که پروژستین در آنها می‌تواند موجب افزایش فشارخون در برخی بیماران گردد. همچنین پروژستین‌هایی با خصوصیات‌اندروژنی بیشتر می‌توانند سطح HDL را در زنان کاهش دهند (جلوگیری از بارداری هورمونی در ادامه ببینید). دو مطالعه جدید نشان داده‌اند که هورمون درمانی جایگزین با داروهای حاوی پروژستین و استروژن (در زنان یائسه) در مقایسه با استروژن به تنهایی می‌تواند خطر سرطان پستان را تا حد قابل توجهی افزایش دهد. این یافته‌ها نیاز به بررسی‌های بیشتری دارند و در صورت تأیید باید هورمون درمانی را در زنان یائسه مورد تجدیدنظر جدی قرار داد.

سایر هورمون‌های تخمدان

تخمدان طبیعی مقادیر کمی ازاندوژن‌ها را ترشح می‌کند که شامل تستوسترون،اندروستن‌دیون و دهیدروایی‌اندروسترون می‌شود. فقط تستوسترون دارای مقادیر قابل توجهی فعالیت بیولوژیک است، اگر چه‌اندروستن‌دیون می‌تواند در بافت‌های محیطی به تستوسترون یا استرون تبدیل شود. زنان سالم روزانه از $200 \mu g$ تستوسترون تولید می‌کنند و حدود ۱/۳ از این مقدار مستقیماً توسط تخمدان تولید می‌گردد. اهمیت فیزیولوژیک این مقادیراندک‌اندروژن‌ها اثبات نگردیده اما ممکن است مسؤول بخشی از رویش طبیعی موها در دوران بلوغ، افزایش میل جنسی در زنان و احتمالاً اثرات متابولیک دیگر باشد. تولیداندروژن توسط تخمدان در بعضی از وضعیت‌های غیر طبیعی افزایش می‌یابد که معمولاً به همراه هیرسوئیسم و آمنوره می‌باشد که قبلاً اشاره شد.

تخمدان همچنین **اینهیبین**[1] و **اکتیوین**[2] تولید می‌کند. این پلی‌پپتیدها ترکیبی از زیر واحدهای α و β می‌باشند. ترکیب دیمر $\alpha\beta$ (اینهیبین) ترشح FSH را مهار می‌کند، در صورتی که ترکیب دیمر $\beta\beta$ (اکتیوین) باعث افزایش ترشح FSH می‌شود. مطالعات انجام شده بر روی پریمان‌ها حاکی از آن است که اینهیبین اثر مستقیمی روی استروئیدسازی تخمدان ندارد، اکتیوین پاسخ به LH و *FSH* را تعدیل می‌نماید. به عنوان مثال، درمان همزمان با اکتیوین و FSH انسانی موجب افزایش تحریک FSH در سنتز پروژسترون و فعالیت آروماتاز موجود در سلولهای گرانولوزا می‌گردد. اکتیوین وقتی با LH ترکیب می‌شود، تولید پروژسترون در پاسخ به LH را به میزان ۵۰ ٪ کاهش می‌دهد، اما فعالیت آروماتاز را در حالت عادی و پس از تحریک با LH به شدت افزایش می‌دهد. اکتیوین ممکن است در سایر بافت‌ها شبیه فاکتور رشد عمل کند. نقش‌های فیزیولوژیک این تنظیم‌کننده‌ها کاملاً درک نشده است.

ریلاکسین[3] یکی دیگر از پپتیدهایی است که می‌توان از تخمدان استخراج کرد. ساختمان سه‌بعدی ریلاکسین در ارتباط با پپتیدهای افزایش‌دهنده رشد و مشابه با انسولین است. توالی اسیدهای آمینه آن با انسولین متفاوت است، اما شامل دو زنجیره

1. inhibin
2. activin
3. relaxin

می‌باشد که توسط پیودهای دی‌سولفید به هم اتصال دارند و از یک پیش‌هورمون مشترک مشتق می‌شوند. ریلاکسین در تخمدان، جفت، رحم و خون یافت شده است. سنتز ریلاکسین توسط در زنان، ریلاکسین توسط روش ایمونواسی‌اندازه‌گیری می‌شود. بالاترین سطح آن بلافاصله بعد از افزایش LH و در طی قاعدگی می‌باشد. نقش فیزیولوژیک این هورمون اثبات نگردیده است.

آزمایشات بالینی در مورد ریلاکسین در بیماران مبتلا به دیس‌منوره صورت گرفته است. ریلاکسین در موارد زایمان زودرس و یا طول کشیده نیز مورد استفاده قرار گرفته است. هنگامی‌که بر روی گردن رحم زنان حامله در پایان بارداری استفاده شود، باعث تسهیل گشاد شدن گردن رحم و کوتاهی زایمان می‌گردد.

چندین ماده غیراستروئیدی دیگر نظیر CRH، فولیستاتین و پروستاگلاندین‌ها نیز توسط تخمدان ساخته می‌شوند. اینها احتمالاً در داخل تخمدان دارای اثرات پاراکرین هستند.

■ جلوگیری از بارداری به روش هورمونی (داروهای ضدبارداری خوراکی، تزریقی و کاشتنی)

تعداد زیادی از داروهای ضدبارداری خوراکی حاوی استروژن‌ها، پروژستین‌ها (یا ترکیب هر دو) امروزه جهت مصارف بالینی در دسترس می‌باشند (جدول ۳- ۴۰). این ترکیبات از نظر شیمیایی متنوع بوده و هر چند دارای خواص مشترکی هستند، تفاوتهایی هم دارند که در انتخاب داروی بهینه مؤثر است.

دو نوع فرآورده خوراکی مورد استفاده جهت جلوگیری از بارداری عبارتند از: ۱) ترکیبی از استروژن‌ها و پروژستین‌ها و ۲) درمان مداوم با پروژستین بدون استفاده از استروژن. داروهای ترکیبی به اشکال **یک مرحله‌ای** (دوز ثابت هر دو جزء در طی چرخه) و **دو مرحله‌ای** و **سه مرحله‌ای** (دوز یک یا هر دو جزء در طی چرخه یک یا دو بار تغییر می‌کند) تقسیم می‌شوند. فراورده‌های خوراکی به خوبی جذب می‌شوند و در فراورده‌های ترکیبی، فارماکوکینتیک هیچ‌یک توسط دیگری تغییر نمی‌کند.

در حال حاضر تنها یک فرآورده کاشتنی ضدبارداری در ایالات متحده در دسترس است. اتونوژسترل که علاوه بر شکل خوراکی، به شکل فرآورده کاشتنی زیرجلدی (جدول ۳- ۴۰) وجود دارد، در چند سال اخیر به کار رفته است. چندین فرآورده کاشتنی ضدبارداری به شکل حلقه‌های مهبلی یا ابزار داخل رحمی تولید شده‌اند. تزریق عضلانی مقادیر زیادی از مدروکسی پروژسترون نیز اثر ضدبارداری را به مدت طولانی ایجاد می‌کند.

تأثیرات فارماکولوژیک

الف) مکانیسم عمل

ترکیب مخلوط استروژن‌ها و پروژستین عمل ضد بارداری خود را از طریق مهار انتخابی هیپوفیز اعمال می‌کند. و در نتیجه موجب مهار تخمک‌گذاری می‌شود. علاوه بر این، داروهای ترکیبی موجب تغییراتی در مخاط دهانه رحم،اندومتر رحم و حرکات لوله‌های رحمی می‌شوند که همگی احتمال لقاح و کاشته‌شدن جنین را کاهش می‌دهند. استفاده از پروژستین‌ها به تنهایی، همیشه نمی‌تواند تخمک‌گذاری را مهار کند و سایر عواملی که در بالا ذکر شد، نقش عمده‌ای در جلوگیری از بارداری توسط این داروها ایفا می‌کنند.

ب) تأثیرات روی تخمدان

استفاده درازمدت از داروهای ترکیبی، موجب تضعیف عمل تخمدان می‌شود. تکامل فولیکول حداقل است و دیگر تابلوهای مورفولوژیکی که در زنان سالم دیده می‌شوند، مثل جسم زرد، فولیکولهای بزرگ و ادم استروما، در اینها دیده نمی‌شود. تخمدانها معمولاً کوچکتر می‌شوند، حتی اگر قبل از درمان بزرگتر بوده باشند.

اکثر بیماران پس از قطع این داروها قاعدگی طبیعی پیدا می‌کنند. ۷۵٪ موارد اولین تخمک‌گذاری در اولین چرخه قاعدگی بعد از قطع دارو و ۹۷٪ تا سومین چرخه اتفاق می‌افتد. در ۲٪ موارد قطع قاعدگی برای چندین سال بعد از درمان باقی می‌ماند.

یافته‌های سیتولوژی اسمیرهای مهبل بر اساس نوع فراورده به کار رفته متفاوت است. تقریباً در تمامی داروهای ترکیبی، یک شاخص بلوغ پایین[1] به دلیل جزء پروژستینی دارو دیده می‌شود.

پ) اثر بر روی رحم

بعد از مصرف طولانی، گردن رحم مقداری هیپرتروفی نشان می‌دهد و در آن پولیپ تشکیل می‌شود. همچنین تأثیر مهمی روی مخاط گردن رحم دیده می‌شود که آن را بیشتر شبیه مخاط بعد از تخمک‌گذاری می‌کند، که ضخیم‌تر و ترشح کمتری دارد.

داروهای ترکیبی استروژن و پروژستین موجب تغییرات مورفولوژیک و بیوشیمیایی بیشتری در استرومای‌اندومتر (تحت تأثیر پروژستین) می‌شوند که ترشحات غده‌ای را در سراسر مرحله لوتئال تحریک می‌کند. داروهای حاوی پروژستین‌های "۱۹- نور" به‌ویژه آنهایی که مقادیر کمتری استروژن دارند، تمایل به ایجاد آتروفی غده‌ای بیشتر و خونریزی کمتری دارند.

1. low maturation index

ت) تأثیرات روی پستان

تحریک پستان در اغلب کسانی که داروهای حاوی استروژن دریافت می‌کنند اتفاق می‌افتد. پستان‌ها مقداری بزرگ می‌شوند. استفاده از استروژن و ترکیب استروژن و پروژسترون شیردهی را مهار می‌کند. هنگامی‌که دوز دارو کم است، تأثیر روی شیردهی پستان محسوس نیست. مطالعات در مورد عبور داروهای ضدبارداری خوراکی به داخل شیر نشان داده که تنها مقادیراندکی از آنها در شیر یافت می‌شود و لذا اهمیت چندانی ندارد.

ث) سایر تأثیرات داروهای ضدبارداری خوراکی

۱. تأثیر روی دستگاه عصبی مرکزی- تأثیرات بر دستگاه عصبی مرکزی به خوبی در انسان مطالعه نشده است. آثار متنوعی که توسط استروژن و پروژسترون روی حیوانات دیده می‌شود، مورد توجه قرار گرفته است. استروژن تحریک‌پذیری مغز را افزایش می‌دهد، در حالی‌که پروژسترون آن را کاهش می‌دهد. حدس زده می‌شود که فعالیت حرارت‌زایی پروژسترون و بعضی از پروژستین‌های صناعی، ناشی از تأثیرات دستگاه عصبی مرکزی باشد.

ارزیابی تأثیرات رفتاری و هیجانی این داروها بسیار مشکل است. اگرچه شیوع تغییرات واضح خلق و خو و رفتار گزارش شده در اکثر مطالعات کم بوده، تغییرات خفیفتر به طور شایع گزارش گردیده است. کاربرد استروژن‌ها در درمان سندرم تنش پیش از قاعدگی، افسردگی بعد از زایمان و افسردگی دوران یائسگی، موفقیت‌آمیز بوده است.

۲. تأثیرات روی عملکرد غدد درون‌ریز- تأثیر مهاری روی گنادوتروپین‌های هیپوفیز مورد بحث قرار گرفت. استروژن ساختمان و عملکرد آدرنال را تغییر می‌دهد. استروژن به صورت خوراکی یا با دوزهای بالا موجب افزایش غلظت پلاسمایی CBG (α_2- گلوبولین اتصالی کورتیکواستروئید) می‌شود. غلظت CBG ممکن است تا دو برابر در افراد درمان شده افزایش یافته و دفع ادراری کورتیزول آزاد افزایش می‌یابد.

این فراورده‌ها سبب تغییر سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون می‌گردند. فعالیت رنین پلاسما و ترشح آلدوسترون افزایش می‌یابد.

گلوبولین متصل شونده به تیروکسین افزایش می‌یابد. در نتیجه، سطوح پلاسمایی تام تیروکسین (T_4) افزایش می‌یابد تا حدی که به مقادیر هورمون به هنگام حاملگی می‌رسد. چون بیشتر تیروکسین به صورت متصل است، سطح T_4 آزاد طبیعی باقی می‌ماند. استروژن‌ها سطح پلاسمایی SHBG را نیز افزایش داده واندروژنهای پلاسما را با متصل کردن آنها کاهش می‌دهند؛ مقادیر زیاد استروژن ممکن است با سرکوب گنادوتروپین باعث کاهش‌اندروژن‌ها شود.

۳. تأثیرات روی خون- بروز پدیده‌های ترومبوآمبولیک خطرناک در زنانی که داروهای ضدبارداری خوراکی دریافت داشته‌اند، موجب مطالعات فراوان در زمینه تأثیر این ترکیبات روی انعقادپذیری خون شده است. هنوز تصویر روشنی از این تأثیرات به دست نیامده است. داروهای ضدبارداری خوراکی به طور ثابت زمان خونریزی و یا لخته شدن را تغییر نمی‌دهند. تغییرات مشاهده شده مشابه تغییراتی هستند که در جریان حاملگی دیده می‌شود. فاکتورهای VII، VIII، IX و X افزایش می‌یابند و آنتی‌ترومبین III کاهش پیدا می‌کند. در زنانی که داروهای ضدبارداری خوراکی مصرف می‌کنند ممکن است برای طولانی کردن زمان پروترومبین (PT) افزایش دوز مشتقات کومارین لازم باشد.

افزایش آهن و TIBC سرم مشابه آنچه که در هپاتیت دیده می‌شود گزارش شده است.

تغییر بزرگی در عناصر سلولی خون مشاهده نگردیده است. در شماری از بیماران کم‌خونی ناشی از کمبود اسید فولیک گزارش شده است.

۴. تأثیرات کبدی- این داروها دارای تأثیرات عمیقی بر عملکرد کبد هستند. بعضی از این تأثیرات زیان‌آور می‌باشند که در مبحث عوارض جانبی مورد ملاحظه قرار خواهند گرفت. تأثیر روی پروتئین‌های سرم ناشی از تأثیر استروژن در سنتز α_2- گلوبولینهای گوناگون و فیبرینوژن می‌باشد. با مصرف استروژن، تولید هاپتوگلوبین‌های سرمی با منشأ کبد، نه‌تنها افزایش نیافته بلکه کاهش می‌یابند. برخی از تأثیرات بر روی متابولیسم کربوهیدراتها و چربی‌ها احتمالاً تحت تأثیر تغییر در متابولیسم کبدی ایجاد می‌گردد (به ادامه مطلب توجه کنید).

تغییرات مهمی در ترشح و متابولیسم داروها در کبد رخ می‌دهد. استروژن در مقادیری که در قرص‌های ضدبارداری خوراکی یا حاملگی دیده می‌شود، باعث کاهش کلیرانس سولفوبروموفتالئین و کاهش جریان صفرا می‌گردد. نسبت اسید کولیک در اسیدهای صفراوی افزایش می‌یابد، در حالی‌که نسبت کنودئوکسی کولیک اسید[1] کاهش می‌یابد. این تغییرات ممکن است سبب افزایش سنگ‌های کیسه صفرا گردند.

۵. تأثیرات روی متابولیسم چربی- مطالعات موجود نشان می‌دهد استروژن‌ها سطح سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول آزاد و

1. chenodeoxycholic acid

استریفیه را افزایش می‌دهند. فسفولیپیدها نیز افزایش می‌یابند. HDL افزایش ولی LDL اغلب کاهش می‌یابد. این تأثیرات با دوز ۱۰۰ug مسترانول یا اتینیل استرادیول قابل توجهند، ولی با دوز ۵۰ug یا کمتر حداقل تأثیر مشاهده می‌گردد. پروژستین‌ها (به‌ویژه مشتقات ۱۹- نورتستوسترون) تمایل به مقابله با این اثرات استروژن دارند. فراورده‌هایی که حاوی مقادیراندک استروژن و یک پروژستین هستند،اندکی موجب کاهش در تری‌گلیسریدها و HDL می‌شوند.

۶. تأثیرات روی متابولیسم کربوهیدرات- تأثیر داروهای ضدبارداری خوراکی روی متابولیسم کربوهیدرات مشابه تغییراتی است که در حاملگی رخ می‌دهد. جذب کربوهیدرات از دستگاه گوارش کاهش می‌یابد. پروژسترون سطح انسولین پایه و سطح انسولین ناشی از مصرف کربوهیدرات را افزایش می‌دهد. فراورده‌های قوی‌تر پروژستین مثل نورژسترل ممکن است در طی سالها سبب کاهش پیشرونده تحمل به کربوهیدرات‌ها گردد. به هر حال، تغییر در تحمل گلوکز پس از قطع درمان برگشت‌پذیر است.

۷. تأثیرات روی سیستم قلب و عروق- این داروها سبب افزایش مختصر برون‌ده قلبی می‌شوند که همراه با افزایش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و ضربان قلب می‌باشد. پس از قطع درمان، فشار خون به حد طبیعی باز می‌گردد. اگر چه دامنه تغییرات فشار خون در اکثر بیماران‌اندک است، در بعضی دیگر چشمگیر می‌باشد. فشارخون باید در هر بیمار زیر نظر گرفته شود. در تعدادی از زنان یائسه‌ای که با استروژن‌ها (به تنهایی) تحت درمان بوده‌اند، افزایش فشارخون گزارش شده است.

۸. تأثیرات روی پوست- داروهای ضدبارداری خوراکی باعث افزایش رنگدانه پوست (کلوآسما) می‌شوند. به نظر می‌رسد این تأثیر در زنان رنگین‌پوست و در افرادی که در معرض نور ماوراء بنفش قرار می‌گیرند، تشدید می‌شود. بعضی از پروژستین‌های شبه‌اندروژن ممکن است سبب افزایش تولید سبوم و بروز آکنه شوند. با این حال، به دلیل سرکوب‌اندروژنهای تخمدانی، بسیاری از بیماران متوجه کاهش تولید سبوم، آکنه و رشد موهای زائد می‌شوند. استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی چندمرحله‌ای و همچنین استروژن‌ها (به تنهایی)، اغلب تولید سبوم را کاهش می‌دهد.

استفاده‌های بالینی

مهمترین استفاده از ترکیب استروژن‌ها و پروژستین‌ها، جلوگیری از بارداری می‌باشد. تعداد زیادی از فراورده‌ها برای این هدف ویژه در دسترس قرار دارند که برخی از در جدول ۳- ۴۰ آورده شده‌اند. آنها به صورتی بسته‌بندی گردیده‌اند که مصرف آن راحت باشد. به طور کلی، آنها بسیار مؤثرند. هنگامی که طبق دستور مصرف شوند، احتمال حاملگی بسیار کم است. تخمین زده می‌شود احتمال حاملگی با مصرف داروهای ترکیبی تقریباً ۵ تا ۱۲ در سال در هر ۱۰۰ زن در معرض خطر باشد. (در شرایط رعایت دقیق مصرف، میزان حاملگی ۰/۵ تا ۱ در هر ۱۰۰ زن- سال است). عدم موفقیت در جلوگیری از بارداری، در بیمارانی که یک یا چند دوز را فراموش کرده‌اند، فنی‌توئین را همزمان مصرف می‌کنند (به دلیل افزایش کاتابولیسم ترکیبات)، یا در صورت استفاده از آنتی‌بیوتیکهایی که چرخه روده‌ای- کبدی را تغییر می‌دهند، گزارش شده است.

پروژستین‌ها و استروژن‌ها در درمان‌اندومتریوز مفید هستند. هنگامی‌که دردهای شدید قاعدگی، علامت اصلی بیماری باشد، جلوگیری از تخمک‌گذاری با استروژن (به تنهایی) ممکن است درد را برطرف کند. با این حال، در اغلب بیماران این نحوه درمان ناکافی است. استفاده طولانی‌مدت مقادیر زیادی از پروژستین‌ها یا ترکیبی از پروژستین‌ها و استروژن‌ها از ریزش دوره‌ای بافت‌اندومتر پیشگیری می‌کند و در بعضی از بیماران می‌تواند باعث فیبروزه‌اندومتر و جلوگیری از دوباره فعال شدن بافت‌های کاشته شده (آندومتریوز) برای دوره طولانی شود.

همانند اکثر فراورده‌های هورمونی بسیاری از عوارض جانبی، فیزیولوژیک یا فارماکولوژیک هستند، ولی برای وضعیت ویژه‌ای که مصرف شده‌اند مطلوب نمی‌باشند. بنابراین فراورده‌ای که حاوی کمترین مقدار مؤثر هورمون است باید استفاده شود.

عوارض جانبی

میزان بروز مسمومیت‌های شناخته‌شده خطرناک به دنبال استفاده از این داروها کم است و بسیار کمتر از خطرات ناشی از حاملگی است. یک سری تغییرات برگشت‌پذیر در متابولیسم واسطه‌ای دیده می‌شوند. عوارض جانبی خفیف شایعند، اما اغلب خفیف و بسیاری موقتی می‌باشند. مشکلات مداوم ممکن است با تغییر ساده‌ای در فرمولاسیون قرص برطرف گردد. اگر چه اغلب ضرورتی در قطع درمان به دنبال وقوع این عوارض وجود ندارد، ۱/۳ از کسانی که مصرف یک داروی ضدبارداری خوراکی را شروع می‌کنند، به‌دلیلی غیر از تمایل به حامله شدن، مصرف آن را قطع می‌کنند.

الف) عوارض جانبی خفیف

۱. تهوع، درد پستان، خونریزی غیرمنتظره و ادم که در ارتباط با مقدار استروژن فراورده است. این تأثیرات را اغلب می‌توان با مصرف یک فراورده دیگر که مقادیر کمتری استروژن دارد یا داروهایی که حاوی ترکیبات پروژستینی با تأثیرات بیشتراندروژنی هستند، رفع کرد.

۲. تغییرات در پروتئین‌های سرم و سایر تأثیرات بر عملکرد درون‌ریز (مطالب قبلی را ببینید) باید هنگام ارزیابی عملکرد تیروئید، آدرنال و هیپوفیز در نظر گرفته شوند. افزایش ESR به علت افزایش سطح فیبرینوژن می‌باشد.

۳. سردرد خفیف و اغلب موقتی است. میگرن اغلب بدتر می‌شود و گزارش گردیده که همراه با افزایش شیوع حوادث عروقی مغز می‌باشد. هنگامی که این اتفاق افتاد و یا هنگامی که در طی درمان با این داروها میگرن شروع شد، درمان باید قطع گردد.

۴. گاهی اوقات خونریزی دوره‌ای اتفاق نمی‌افتد. این مسئله بیشتر با فراورده‌های ترکیبی دیده می‌شود و ممکن است با حاملگی اشتباه شود. اگر این مسئله برای بیمار مزاحمت ایجاد کند، می‌توان یک فراورده دیگر را تجویز کرد و یا از روش‌های دیگر جلوگیری از بارداری استفاده نمود.

ب) عوارض جانبی با شدت متوسط

در هر یک از عوارض زیر ممکن است قطع دارو لازم شود:

۱. خونریزی غیر منتظره‌اندومتر شایعترین مشکلی است که در استفاده از داروهای پروژسترونی تنها، در جلوگیری از بارداری ایجاد می‌شود. مشکل در ۲۵٪ موارد رخ داده و بیشتر در مواردی که بیماران دوز کم دارو را دریافت می‌دارند دیده می‌شود، (تا آنهایی که قرص‌های ترکیبی با سطح پروژستین و استروژن بالاتر دریافت می‌کنند). داروهای دو و سه مرحله‌ای، بدون افزایش محتوای هورمونی کل، خونریزی غیرمنتظره را کاهش می‌دهند (جدول ۳- ۴۰).

۲. در مصرف داروهای ترکیبی که حاوی پروژستین‌های شبه‌اندروژن هستند، افزایش وزن شایعتر است. این مشکل را می‌توان با فراورده‌هایی که حاوی پروژستین کمتر هستند و یا رژیم غذایی کنترل کرد.

۳. افزایش رنگدانه پوست (به ویژه در زنان رنگین‌پوست) ممکن است اتفاق بیفتد. میزان بروز با زمان افزایش پیدا می‌کند و حدود ۵ ٪ در انتهای سال اول و حدود ۴ ٪ بعد از ۸ سال می‌باشد. این عارضه با کمبود ویتامین B تشدید می‌شود. معمولاً بعد از قطع دارو برگشت‌پذیر می‌باشد اما ممکن است خیلی آهسته ناپدید شود.

۴. آکنه با داروهای حاوی پروژستین‌های شبه‌اندروژن تشدید می‌شود (جدول ۲- ۴۰)، در حالی‌که داروهای حاوی مقادیر زیاد استروژن، معمولاً سبب بهبود چشم‌گیر آکنه می‌گردند.

۵. هیرسوتیسم ممکن است با مشتقات ۱۹- نورتستوسترون بدتر شود و ترکیباتی که حاوی پروژستین‌های غیرآندروژنی هستند ترجیح داده می‌شوند.

۶. گشاد شدن حالب مشابه آنچه در حاملگی دیده می‌شود گزارش شده و باکتریوری شایعتر است.

۷. عفونت مهبلی شایعتر است و درمان آن در بیمارانی که داروهای ضدبارداری خوراکی دریافت می‌کنند مشکلتر می‌باشد.

۸. قطع قاعدگی در برخی از بیماران روی می‌دهد. بعد از قطع مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی در ۹۵٪ بیماران با سابقه قاعدگی طبیعی، پریود طبیعی ادامه می‌یابد و در تمامی بیماران (به جز معدودی از آنها) در طی چند ماه، قاعدگی طبیعی برقرار می‌شود. در تعدادی از بیماران، آمنوره چندین سال طول می‌کشد و در بسیاری از این گروه، گالاکتوره هم دیده می‌شود. بیمارانی با سابقه پریودهای نامنظم قبل از مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی، بیش از سایرین در معرض آمنوره درازمدت به دنبال قطع مصرف دارو هستند. سطح پرولاکتین در چنین بیمارانی بایداندازه‌گیری شود، زیرا بسیاری از آنها مبتلا به پرولاکتینوما می‌باشند.

پ) عوارض جانبی شدید

۱. اختلالات عروقی- ترومبوآمبولی یکی از اولین عوارض خطرناک غیرقابل پیش‌بینی است که گزارش گردیده و عمده‌ترین مورد مطالعه بوده است.

a. بیماری ترومبوآمبولی وریدی- مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده که از هر ۱۰۰۰ زنی که در عرض یک سال کنتراسپتیو خوراکی مصرف نمی‌کنند، یک زن دچار بیماری ترومبوآمبولی سطحی یا عمقی می‌شود. شیوع کلی این اختلال در زنانی که داروهای ضدبارداری خوراکی با دوز کم می‌گیرند ۳ برابر می‌باشد. در طی ماه اول مصرف خطر این اختلال افزایش می‌یابد، و برای چندین سال ثابت می‌مامند و در طی یک ماه پس از قطع دارو میزان خطر به حد طبیعی باز می‌گردد. ترومبوز وریدی و آمبولی ریوی در زنانی که شرایط مستعدکننده‌ای دارند، نسبت به زنان دیگر بیشتر است؛ شرایطی مثل رکود خون، تغییر در عوامل انعقادی مثلاً آنتی‌ترومبین III، افزایش مقدار هوموسیستئین و جراحات. اختلالات ژنتیکی مثل جهش در ژنهایی که مسؤول تولید پروتئین C (عامل V لیدن)، پروتئین S، کوفاکتور کبدی II و غیره هستند،

باعث افزایش قابل توجه در بروز ترومبوآمبولی وریدی می‌گردد. میزان بروز این اختلالات کمتر از آن است که ارزش هزینه کردن بیماریابی با روش‌های معمول را داشته باشد، اما سابقه خانوادگی و وقوع قبلی آن در شناسایی بیماران مبتلا به این اختلالات کمک می‌کند.

میزان بروز این عارضه در ارتباط با استروژن (و نه پروژستین) در محتوای داروهای خوراکی ضدبارداری است و ارتباطی با سن، تعداد حاملگی، چاقی خفیف و یا مصرف سیگار ندارد. کاهش جریان خون وریدی، تکثیراندوتلیوم وریدها و شریانها و افزایش انعقادپذیری خون به دلیل تغییر در کارکرد پلاکتی و سیستم فیبرینولیتیک، در افزایش موارد ترومبوز سهیم هستند. مهارکننده عمده ترومبین یعنی آنتی‌ترومبین III در طی مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی به طور اساسی کاهش می‌یابد. این تغییر در طی اولین م-اه درمان رخ می‌دهد، تا هنگامی که درمان صورت می‌گیرد ادامه می‌یابد و پس از قطع دارو در طی یک ماه برگشت پیدا می‌کند.

b. انفارکتوس میوکارد- مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی خطر انفارکتوس میوکارد را در زنان چاق، دارای سابقهٔ پره-اکلامپسی، فشارخون بالا، لیپوپروتیئنمی یا دیابت‌اندکی افزایش می‌دهد. مصرف سیگار موجب افزایش زیاد میزان خطر می‌شود. خطر منتسب به داروهای ضدبارداری خوراکی در زنان ۳۰ تا ۴۰ ساله که سیگار مصرف نمی‌کنند، در حدود ۴ مورد در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر در سال می‌باشد، در حالی‌که در زنان ۴۰ تا ۴۴ ساله که مصرف سیگار بالایی دارند، ۱۸۵ مورد در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر در سال است. ارتباط با انفارکتوس میوکارد به علت تسریع در ایجاد آترواسکلروز است که ناشی از کاهش تحمل گلوکز، کاهش HDL، افزایش LDL و افزایش تجمع پلاکتی می‌باشد. علاوه بر این، تسهیل در اسپاسم عروق کرونر نیز ممکن است نقش داشته باشد. جزء پروژستینی داروهای ضدبارداری خوراکی (به نسبت فعالیت‌اندروژنی خود) موجب کاهش سطح HDL می‌گردد. بنابراین، تأثیر خالص به ترکیب ویژه قرص مصرفی و حساسیت بیمار به تأثیر ویژه آن بستگی دارد. مطالعات اخیر دال بر آن است که خطر انفارکتوس در کسانی که در گذشته قرص مصرف می‌کردند ولی فعلاً مصرف آن را قطع کرده‌اند، افزایش نمی‌یابد.

c. بیماری عروقی مغز- خطر سکته مغزی در زنان بالای ۳۵ سال افزایش می‌یابد. این خطر در کسانی‌که در حال مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی هستند افزایش می‌یابد و در زنانی که قبلاً مصرف کرده‌اند ولی فعلاً مصرف نمی‌کنند افزایش نمی‌یابد. به هر حال، خونریزی زیر عنکبوتیه، با شیوع بیشتری هم در کسانی که قبلاً دارو مصرف می‌کردند و هم کسانی که در حال مصرف دارو هستند مشاهده می‌شود و با گذشت زمان ممکن است افزایش یابد. خطر سکته مغزی با خونریزی مغزی ناشی از داروهای ضدبارداری خوراکی (در فراورده‌های قدیمی‌تر با دوز بالا) حدود ۳۷ مورد در هر ۱۰۰،۰۰۰ زن تحت درمان در سال است.

به طور خلاصه، اطلاعات موجود نشان می‌دهد که داروهای ضدبارداری خوراکی باعث افزایش خطر انواع متفاوت اختلالات قلبی- عروقی در تمام سنین و در افراد سیگاری و غیرسیگاری می‌شود و به هر حال، این خطر در افراد بالای ۳۵ سال که به شدت سیگاری هستند متمرکز است. روشن است که وجود این خطرات را باید در هر بیماری که برای وی داروهای ضدبارداری خوراکی تجویز شده است در نظر گرفت. برخی محققین پیشنهاد کرده‌اند که پیش از آغاز تجویز داروهای خوراکی ضدبارداری، غربالگری از نظر اختلالات انعقادی انجام گیرد.

۲. اختلالات دستگاه گوارش- موارد بسیاری از یرقان کلستاتیک در بیمارانی که داروهای حاوی پروژستین دریافت می‌دارند گزارش شده است. اختلاف در شیوع این اختلال در یک جامعه نسبت به جامعه دیگر نشانگر آن است که ممکن است عوامل ژنتیک دخیل باشند. یرقانی که توسط این داروها ایجاد می‌گردد، شبیه یرقانی است که توسط دیگر ۱۷- الکیل استروئیدها ایجاد می‌شود. موارد آن اغلب در طی سه سیکل اول و خصوصاً در زنانی که سابقه‌ای از یرقان کلستاتیک در حاملگی داشته‌اند، شایع است. زردی و خارش در طی ۸- ۱ هفته بعد از قطع دارو از بین می‌رود.

این داروها شیوع بیماری علامت‌دار کیسه صفرا شامل کله‌سیستیت و کلانژیت را افزایش می‌دهند و احتمالاً تغییرات مسؤول در ایجاد یرقان و تغییرات اسیدهای صفراوی که در بالا ذکر گردید، در این امر دخیل می‌باشد.

شیوع آدنوم کبدی نیز در زنان مصرف‌کننده‌ی داروهای ضدبارداری خوراکی افزایش می‌یابد. بیماری ایسکمیک روده ث-ان-وی ب-ه ترومب-وز شریانها و وری-دهای سلیاک، مزانتریک فوقانی و تحتانی در زن-ان مصرف‌کننده‌ی این داروها گزارش گردیده است.

۳. افسردگی- افسردگی در حدی که نیاز به قطع دارو باشد در حدود ۶٪ موارد که بعضی داروها را مصرف می‌کنند رخ می‌دهد.

۴. سرطان- وقوع تومورهای بدخیم در بیمارانی که داروهای ضدبارداری خوراکی مصرف می‌کنند، مورد مطالعه وسیع قرار گرفته است. امروزه مشخص شده که این ترکیبات بروز سرطان تخمدان واندومتر را کاهش می‌دهند. به نظر نمی‌رسد مصرف قرص‌های ضدبارداری در بروز سرطان پستان در سراسر زندگی جمعیت مصرف‌کننده آن تأثیری داشته باشد. بعضی مطالعات افزایش خطر در زنان جوانتر را نشان داده‌اند و ممکن است تومورهایی که در زنان جوانتر ایجاد می‌شوند، از نظر بالینی در سنین پائین‌تری ظاهر شوند. ارتباط بین داروهای ضدبارداری خوراکی و سرطان گردن رحم مورد اختلاف می‌باشد. برخی از مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مصرف این داروها موجب افزایش موارد عفونت گردن رحم با ویروس پاپیلومای انسانی می‌شود و لذا خطر سرطان گردن رحم افزایش می‌یابد.

۵. موارد دیگر- علاوه بر اثرات فوق‌الذکر، عوارضی نیز گزارش شده‌اند که هنوز یک رابطه علت و معلولی برای به اثبات نرسیده است، از جمله ریزش موها و طاسی، اریتم مولتی‌فرم، اریتم ندوزوم و سایر اختلالات جلدی.

موارد احتیاط و منع مصرف

مصرف این داروها در بیماران مبتلا به ترومبوفلبیت، ترومبوآمبولی و اختلالات عروقی قلب یا مغز یا سابقهٔ این اختلالات در گذشته، ممنوع است. از آنها نباید در درمان خونریزی مهبلی با علت نامشخص استفاده شود. در بیمارانی که تومور شناخته شده پستان (و یا شک به آن) وجود دارد یا در سایر نئوپلاسم‌های حساس به استروژن نباید مصرف شوند. چون این فراورده‌ها سبب تشدید اختلالاتی همچون بیماری کبدی، آسم، اگزما، میگرن، دیابت، افزایش فشارخون، نوریت اپتیک، نوریت خلف بصل‌النخاع و اختلالات تشنجی می‌شوند، باید از مصرف آنها در این‌گونه موارد خودداری کرد یا با احتیاط مصرف نمود.

مصرف این داروها می‌تواند موجب ادم شود و بنابراین در بیماران دچار نارسایی قلب یا مواردی که ادم به علل دیگری نامطلوب و یا خطرناک است، باید با احتیاط زیادی مصرف شوند.

استروژن میزان رشد فیبروئیدها را افزایش می‌دهد. بنابراین در مبتلایان به این تومورها باید داروهایی مصرف شوند که کمترین مقدار استروژن و بیشترین مقدار پروژستین‌های اندروژنیک را دارا هستند. استفاده از داروهایی که فقط حاوی پروژستین هستند، در این بیماران مفید می‌باشد (ادامه مطلب را ببینید).

این داروها در نوجوانانی که بسته شدن اپی‌فیز آنها هنوز کامل نشده است ممنوع می‌باشد.

زنانی که داروهای ضدبارداری خوراکی مصرف می‌کنند باید از این مسئله مهم آگاه باشند که این مواد با آنتی‌بیوتیکها تداخل دارویی دارند. چون محیط میکروبی طبیعی روده موجب افزایش چرخه روده‌ای- کبدی (و فراهمی‌زیستی) استروژن‌ها می‌شود، آنتی‌بیوتیکهایی که روی این ارگانیسم‌ها مؤثرند، موجب کاهش تأثیر داروهای ضدبارداری خوراکی می‌شوند. علاوه بر این، تجویز همزمان این داروها با القاکننده‌های قوی آنزیمهای متابولیزان میکروزومی کبد (نظیر ریفامپین) ممکن است کاتابولیسم کبدی استروژن‌ها یا پروژستین‌ها را افزایش داده و کارآیی داروهای ضدبارداری خوراکی کاهش یابد.

جلوگیری از بارداری با پروژستین‌ها به تنهایی

از دوزهای کم پروژستین می‌توان به صورت خوراکی و یا کاشتن زیر پوست در جلوگیری از بارداری استفاده کرد. اینها خصوصاً در بیمارانی که مصرف استروژن در مطلوب نیست، مناسب می‌باشند. اینها به‌اندازه IUD یا قرص‌های ترکیبی حاوی ۲۰ -۳۰μg اتینیل استرادیول مؤثر هستند. شیوع بالایی از خونریزی غیرطبیعی وجود دارد.

تزریق ۱۵۰mg دپو مدروکسی‌پروژسترون استات[1] (DMPA) هر ۳ ماه کارآیی قابل‌توجهی در جلوگیری از بارداری دارد. دوز ۱۵۰mg برای حداقل ۱۴ هفته جلوی تخمک‌گذاری را می‌گیرد. تقریباً در همه افراد استفاده‌کننده، دوره‌های غیرقابل پیش‌بینی خونریزی و لک‌بینی وجود دارد (به خصوص در سال اول). به مرور زمان، خونریزی و لک‌بینی کاهش یافته و قطع قاعدگی در اینها متداول است. استفاده از این فراورده‌ها در زنانی که قصد حامله شدن سریع بعد از قطع دارو را دارند مناسب نیست. زیرا قطع تخمک‌گذاری بعد از آخرین تزریق می‌تواند تا ۱۸ ماه به درازا بکشد. استفاده طولانی مدت از DMPA خونروی قاعدگی را کاهش داده و با کاهش خطر بروز سرطان آندومتر نیز همراه است. سرکوب ترشح استروژن درون‌زاد ممکن است با کاهش برگشت‌پذیر چگالی استخوان همراه بوده و تغییرات چربیهای پلاسما نیز با افزایش خطر آترواسکلروز همراه است.

1. depot medroxyprogestron acetate

جدول ۴-۴۰. برنامه مصرف قرص‌های ضدبارداری بعد از مقاربت

استروژن کونژوگه: ۱۰ mg، ۳ بار در روز، ۵ روز
اتینیل استرادیول: ۲/۵ mg، ۲ بار در روز، ۵ روز
دی‌اتیل‌استیل بسترول: ۵۰ mg، روزانه، ۵ روز
میفه‌پریستون: ۶۰۰ mg یک بار با میزوپروستول ۴۰۰ gu یک بار[۱]
L- نوروژسترول: ۱/۵ mg یک بار (plan B یک مرحله[۲])
L- نورژسترول: ۰/۷۵ mg دو بار در روز برای یک روز (مثل plan B)[۲]
نورژسترل: ۰/۵ mg با اتینیل استرادیول، ۰/۰۵ mg (مثل ovral و preven): ۲ قرص و ۲ تا در ۱۲ ساعت

۱) در روز اول میفپریستون و در روز سوم میزوپرستول داده می‌شود.
۲) به صورت کیت‌های اورژانس ضدبارداری مصرف می‌شود.

در روش کاشت پروژستین، کپسولهای حاوی یک اتونوژسترل در زیر جلد کاشته می‌شوند. این کپسول‌ها ۱/۵ تا ۱/۳ استروئیدهای خوراکی، ماده مؤثر آزاد می‌کنند، قویاً مؤثرند و برای ۴-۲ سال دوام دارند. سطح پایین هورمون تأثیر کمی روی متابولیسم کربوهیدرات و لیپوپروتئین و یا فشارخون دارد. از عیوب این روش نیاز به جراحی برای کاشتن و برداشتن کپسول و مقداری خونریزی‌های نامنظم به جای قاعدگی قابل پیش‌بینی می‌باشد. در تعداد کمی از زنان استفاده از گونه‌های اولیه‌ی ایمپلنت که حاوی نورژسترل بودند، با افزایش فشار داخل جمجمه همراه بوده است. بیمارانی که دچار سردرد یا اشکالات بینایی می‌شوند باید از نظر ادم‌پاپی کنترل شوند.

جلوگیری از بارداری با پروژستین‌ها در افراد مبتلا به بیماریهای کبدی، فشارخون، سایکوز یا عقب‌ماندگی ذهنی و ترومبوآمبولی در گذشته، مفید می‌باشد. عوارض جانبی آن عبارتند از: سردرد، سرگیجه، آروغ زدن، اضافه وزن ۲-۱ کیلوگرم و کاهش برگشت‌پذیر مقاومت به گلوکز.

الف) جلوگیری از بارداری بعد از مقاربت

می‌توان از بروز حاملگی متعاقب مقاربت، توسط استروژن تنها و یا پروژستین تنها یا استروژن همراه با پروژستین جلوگیری نمود[۱]. هنگامی که درمان در طی ۷۲ ساعت شروع شود، تأثیر آن ۹۹٪ است. بعضی زمان‌بندی‌های مؤثر در جدول ۴-۴۰ آورده شده‌اند. هورمونها اغلب همراه با ضداستفراغ‌ها مصرف می‌شوند، زیرا ۴۰٪ از بیماران دچار تهوع یا استفراغ می‌شوند. سایر عوارض جانبی شامل سردرد، سرگیجه، حساسیت به لمس پستان و کرامپهای شکم و ساق پا می‌باشد. بحث و جدال‌های بسیاری پیرامون پیشنهاد فراهم کردن این داروها بدون نسخه در آمریکا به وجود آمده است.

میفپریستون یک آنتاگونیست گیرنده‌های پروژسترون و گلوکوکورتیکوئید است که نشان داده شده دارای تأثیر لیزکننده جسم زرد می‌باشد که یک داروی ضد بارداری بعد از مقاربت مؤثر است. در صورتی که همراه با یک پروستاگلاندین به کار رود، داروی ضدبارداری مؤثر خواهد بود.

تأثیرات مفید داروهای ضدبارداری خوراکی

مشخص شده است که کاهش دوز قرص‌های ضدبارداری به‌طور مشخصی، عوارض جانبی خفیف و شدید را کاهش می‌دهد و یک ایمنی نسبی و روشی راحت در جلوگیری از بارداری برای زنان جوان فراهم می‌سازد. درمان با داروهای ضدبارداری خوراکی در مواردی که ارتباطی هم با حاملگی ندارد استفاده شده و مفید بوده است. اینها شامل کاهش کیست تخمدان، سرطان‌های تخمدان واندومتر و بیماری‌های خوش‌خیم پستان است. شیوع حاملگی نابجا کمتر می‌شود. کمبود آهن و آرتریت روماتوئید کمتر شایع هستند و علایم قبل از قاعدگی، دردهای قاعدگی،اندومتریوز، آکنه و هیرسوتیسم ممکن است با مصرف آنها برطرف شوند.

مهارکننده‌ها و آنتاگونیست‌های استروژن و پروژسترون

تاموکسیفن و آگونیستهای نسبی استروژن مشابه

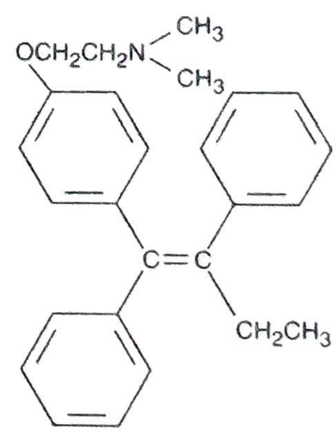
تاموکسیفن یک مهارکننده نسبی رقابتی استرادیول در سطح گیرنده است (شکل ۵-۴۰) و اولین داروی **SERM**[۲] می‌باشد. مکانیسم اثرات آگونیست/ آنتاگونیست آن روی گیرنده‌های استروژن به طور گسترده مطالعه شده ولی کامل شناخته نشده است. پیشنهادات در این‌باره شامل فراخوانی تنظیم‌کننده‌های مختلف به استروژن وقتی که آن به تاموکسیفن به جای استروژن متصل می‌شود، فعال‌سازی متفاوت هترودیمرها ($ER\alpha$-$ER\beta$) در مقابل همودیمرها، رقابت $ER\alpha$ توسط $ER\beta$ و دیگران می‌باشد. این دارو به‌طور گسترده در درمان تسکینی سرطان پستان در زنان یائسه مصرف می‌شود و در پیش‌گیری با شیمی‌درمانی در سرطان پستان در زنان با خطر بالا تأیید شده است. (فصل ۵۴). این یک داروی غیراستروئیدی است (مراجعه به ساختار) و به طور خوراکی مصرف می‌شود. حداکثر سطوح پلاسمایی آن ظرف چند ساعت حاصل می‌شود. نیمه عمر

1. **"morning after"** contraception

2. selective estrogen receptor modulator

اولیه‌ی آن ۱۴- ۷ ساعت در گردش خون است و به طور عمده توسط کبد ترشح می‌شود. یکی از متابولیت‌های CYP2D6، ۴- هیدروکسی تاموکسیفن (اندوکسیفن) است، که کارایی بیشتری دارد. بنابراین، باید از تجویز مهارکننده‌های قوی 2D6 در بیمارانی که تاموکسیفن مصرف می‌کنند، پرهیز کرد. با دوز mg ۲۰- ۱۰ دو بار در روز مصرف می‌شود. گرگرفتگی، تهوع و استفراغ در ۲۵ ٪ موارد رخ می‌دهد و بسیاری از عوارض جانبی جزئی دیگر نیز ممکن است مشاهده گردد. مطالعه بیمارانی که از تاموکسیفن به عنوان داروی کمکی در درمان سرطان پستان استفاده کرده‌اند، ۳۵ ٪ کاهش در سرطان طرف مقابل را نشان داده است. هر چند، درمان جانبی بیش از ۵ سال در بیماران مبتلا به سرطان پستان، تأثیری را در نتیجه نهایی نشان نداده است. در حقیقت ،خطوط مقاوم سلول‌های توموری ممکن است تاموکسیفن را به جای آنتاگونیست به شکل آگونیست شناسایی کنند، که دلیل احتمالی آن تغییرات در تنظیم‌کننده‌هایی است که با گیرنده‌ی استروژن تعامل می‌کنند.

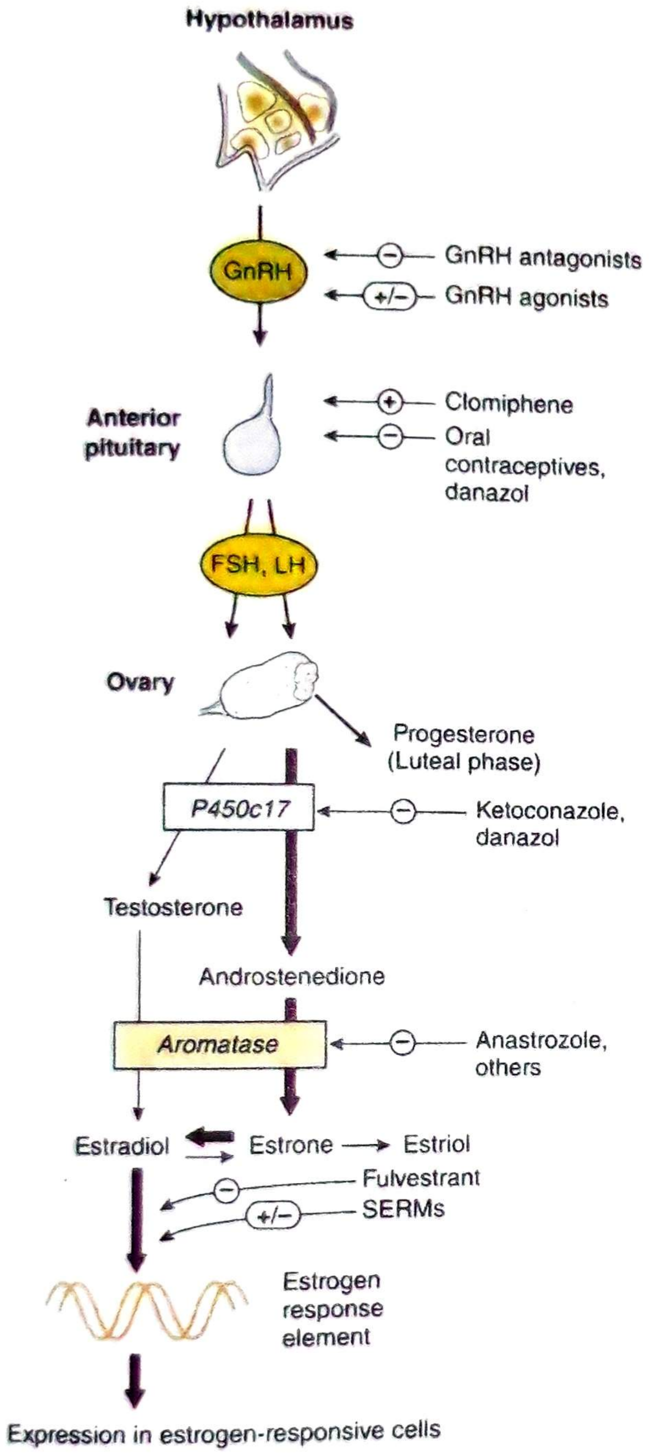
تورمیفن[1] یک دارو با ساختمان مشابه است که موارد مصرف، اثرات و عوارض جانبی بسیار شبیه به تاموکسیفن دارد.



Tamoxifen

در زنانی که به‌طور طبیعی یا پس از جراحی دچار یائسگی شده‌اند، کاهش توده استخوانی از دست رفته در ستون مهره‌ای، تغییر در چربیهای پلاسمایی و کاهش خطر آترواسکلروز، به دنبال درمان با تاموکسیفن گزارش شده است. با این حال، این فعالیت آگونیستی با تأثیر بر رحم موجب افزایش خطر سرطان‌اندومتر می‌گردد.

رالوکسیفن[2] بر روی برخی از گیرنده‌های استروژنی (نه تمامی آنها) به صورت یک آگونیست نسبی عمل می‌کند. اثرات آن بر چربیها و استخوان مشابه تاموکسیفن بوده اما ظاهراً تأثیری براندومتر یا پستان ندارد. اگرچه رالوکسیفن تحت تأثیر شدید متابولیسم عبور اول قرار می‌گیرد، حجم توزیع بالا و نیمه عمر طولانی دارد (بیش از ۲۴ ساعت)، لذا آن را می‌توان یک بار در روز مصرف کرد. رالوکسیفن در ایالات متحده برای پیشگیری از استئوپوروز دوران یائسگی و سرطان پستان در زنان دارای فاکتورهای خطر پذیرفته شده است. SERM های جدیدتری نیز تولید شده‌اند و یکی یعنی **بازدوکسیفن** در ترکیب با استروژن-



شکل ۵-۴۰. تنظیم ترشح تخمدانی و عملکرد هورمون‌های آن. در مرحله فولیکولی، تخمدان عمدتاً استروژن‌ها را می‌سازد؛ در مرحله لوتئال، تخمدان استروژن‌ها و پروژسترون را تولید می‌کند.

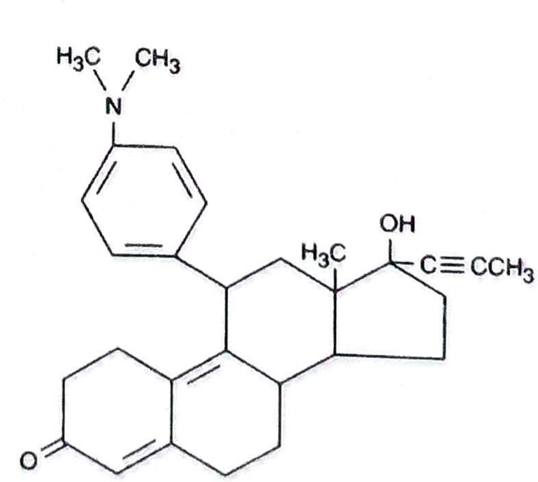
1. toremifene
2. raloxifene

های کنژوگه شده، در درمان علایم یائسگی و پیش‌گیری از استئوپوروز بعد از یائسگی تأیید شده است.

کلومیفن[1]- یک آگونیست نسبی قدیمی‌تر- یک استروژن ضعیف است که به عنوان یک مهارکننده رقابتی استروژن‌های درون‌زاد نیز عمل می‌کند (شکل ۵- ۴۰). از آن برای القای تخمک‌گذاری استفاده می‌شود (به ادامه بحث مراجعه کنید).

میفپریستون[2] (RU-486)

میفپریستون، یک ۱۹- نوراستروئید است که قویاً به گیرنده‌های پروژسترون و گلوکوکورتیکوئید متصل می‌شود و فعالیت پروژسترون و گلوکوکورتیکوئیدها را مهار می‌کند (به فصل ۳۹ مراجعه کنید). در ۸۰ ٪ مواردی که در وسط مرحله لوتئال مصرف می‌شود، دارای خاصیت لیزکننده جسم زرد می‌باشد. مکانیسم این تأثیر شناخته شده نیست، اما ممکن است اساس استفاده از آن به عنوان یک داروی ضدبارداری (در مقابل اثر سقط‌کنندگی آن) باشد. این ترکیب نیمه عمر طولانی ۴۰- ۲۰ ساعته دارد، لذا مصرف دوزهای بالای میفپریستون باعث طولانی شدن مرحله فولیکولی چرخه بعدی می‌شود و لذا از آن نمی‌توان برای طولانی‌مدت استفاده کرد. هرچند یک دوز منفرد ۶۰۰ میلی‌گرم آن برای جلوگیری بعد از مقاربت کفایت می‌کند، منجر به تأخیر در چرخه بعدی نیز می‌شود. همانگونه که در فصل ۳۹ مشاهده شد، این دارو با اتصال به گیرنده گلوکوکورتیکوئید به عنوان یک آنتاگونیست عمل می‌کند. مطالعات اولیه نشان داده که این دارو یا آنالوگهای دیگر دارای خواص مشابه می‌توانند نقش مهمی در درمان اندومتریوز، سندرم کوشینگ، سرطان پستان و سایر نئوپلاسم‌های واجدگیرنده‌های پروژسترونی یا گلوکوکورتیکوئیدی (نظیر منتژیوم)، ایفا نماید.



Mifepristone

1. clomiphene
2. mifepristone

مصرف تا به امروز عمده میفپریستون پایان داده به حاملگی در مراحل ابتدایی آن می‌باشد. دوز روزانه ۶۰۰mg–۴۰۰ برای ۴ روز یا ۸۰۰ mg برای ۲ روز به‌طور موفقیت‌آمیزی به حاملگی (در ۸۵ ٪< زنانی که مطالعه گردیده‌اند) خاتمه می‌دهد. عارضه جانبی مهم آن خونریزی طولانی می‌باشد که غالباً نیازی به درمان ندارد. رژیم درمانی دیگری که تا ۹۵ ٪ موجب ختم حاملگی در خلال هفت هفته پس از لقاح می‌گردد، شامل یک دوز خوراکی منفرد ۶۰۰ mg میفپریستون و یک پساری[3] مهبلی حاوی ۱ mg پروستاگلاندین E_1 یا میزوپروستول خوراکی است. عوارض جانبی این روش استفراغ، اسهال و درد شکم یا لگن می‌باشد. ۵ ٪ از بیمارانی که دچار خونریزی می‌شوند، نیاز به مداخله پزشکی دارند. به دلیل همین عوارض جانبی، RU-486 تنها توسط پزشکان در مراکز تنظیم خانواده استفاده می‌شود.

توجه: در تعداد بسیار کمی از بیماران، تجویز یک قرص مهبلی به جای دوز پروستاگلاندین با سپسیس همراه بوده و لذا محققین توصیه کرده‌اند که هر دو دارو در تمام بیماران از راه خوراکی تجویز شوند.

ZK 98734 یا لیلوپریستون یک مهارکننده قوی پروژسترون و سقط‌کننده‌ای است که دوز آن ۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز می‌باشد. مانند میفپریستون به نظر می‌رسد که فعالیت ضد گلوکوکورتیکوئیدی نیز داشته باشد.

دانازول[4]

دانازول یکی مشتق ایزوکسازول از اتیسترون (17α-ethinyltestosterone) با فعالیت ضعیف پروژسترونی، گلوکوکورتیکوئیدی واندروژنی می‌باشد که برای متوقف کردن عمل تخمدان مصرف می‌شود. دانازول افزایش FSH و LH را در میانه چرخه قاعدگی مهار می‌کند و می‌تواند از افزایش جبرانی FSH و LH در حیوانات اخته جلوگیری کند، اما در زنان سالم، سطح پایه FSH و LH را به طور مؤثری کاهش نمی‌دهد (شکل ۵- ۴۰). دانازول به گیرنده‌های آندروژن، پروژسترون و گلوکوکورتیکوئید متصل شده و می‌تواند گیرنده‌اندروژن را به داخل هسته جابجا کند و روند ساخت RNA اختصاصی‌اندروژن را آغاز نماید. این دارو به گیرنده داخل سلولی استروژن متصل نمی‌شود، اما می‌تواند به SHBG و CBG متصل گردد. دانازول موجب مهار P450sec (آنزیم جداکننده زنجیره جانبی کلسترول)، 3β-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، 17α-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، P450c17 (17α-هیدروکسیلاز)، P450c11 (11β-هیدروکسیلاز) و

3. pessary
4. danazol

P450c21 (β ۲۱-هیدروکسیلاز) می‌شود. با این حال، نمی‌تواند آروماتاز (آنزیم مورد نیاز برای سنتز استروژن) را مهار کند. دانازول میزان کلیرانس متوسط پروژسترون را احتمالاً توسط رقابت با پروژسترون برای اتصال به پروتئین افزایش می‌دهد و ممکن است تأثیر مشابه روی دیگر هورمونهای استروئیدی فعال داشته باشد. اتیسترون (Ethisterone) یک متابولیت عمده آن است که دارای اثرات پروژسترونی و اثرات خفیف‌اندروژنی می‌باشد.

دانازول در انسان به آهستگی متابولیزه می‌گردد، نیمه‌عمر ۱۵< ساعت دارد و هنگامی‌که دوبار در روز استفاده شود، یک سطح ثابت خونی را ایجاد می‌کند. این دارو در کبد، آدرنال و کلیه‌ها به مقدار زیادی تغلیظ می‌گردد و از ادرار و مدفوع دفع می‌گردد.

دانازول به عنوان یک مهار کننده گنادها مصرف می‌شود و استفاده عمده آن در درمان‌اندومتریوز می‌باشد. برای این هدف می‌توان روزانه ۶۰۰ mg تجویز نمود. دوز دارو پس از یک ماه به ۴۰۰ mg/d و پس از ۲ ماه به ۲۰۰ mg/d کاهش داده می‌شود. حدود ۸۵ ٪ از بیماران بهبود مشخصی را طی ۱۲- ۳ ماه نشان می‌دهند.

دانازول همچنین برای درمان بیماری فیبروکیستیک پستان و اختلالات هماتولوژیک یا آلرژیک نظیر هموفیلی، بیماری کریسمس، ITP و ادم آنژیونوروتیک مصرف می‌شود.

عوارض جانبی اصلی شامل افزایش وزن، ادم، کاهش‌اندازه پستان، آکنه و پوست روغنی، افزایش رشد موها، کلفت شدن صدا، سردرد، گرگرفتگی، تغییر میل جنسی و کرامپهای عضلانی می‌باشد. اگر چه عوارض جانبی خفیف خیلی شایعند ولی به ندرت ضرورت می‌یابد که درمان را به این علل قطع کرد. گاهی دانازول به علت فعالیت ذاتی گلوکوکورتیکوئیدی خود ممکن است موجب سرکوب آدرنال گردد.

دانازول باید در بیماران کبدی با احتیاط بسیار مصرف شود زیرا گزارش شده که باعث صدمه خفیف تا متوسط به سلول کبدی و تغییرات آنزیم‌های کبدی در بعضی بیماران می‌شود. همچنین استفاده از آن در حاملگی و شیردهی ممنوع است. چون می‌تواند موجب ناهنجاریهای ادراری- تناسلی در نوزاد شود.

سایر مهارکننده‌ها

آناستروزول[1] یک مهارکننده غیراستروئیدی انتخابی آروماتاز (آنزیمی که برای سنتز استروژن ضروری است، شکل ۲- ۴۰ و ۵-۴۰) می‌باشد و نشان داده شده که در برخی از زنانی که تومور پستان در آنها به تاموکسیفن مقاوم شده، مؤثر است (فصل ۵۴).

1. anastrozole

لتروزول[2] یک داروی مشابه است. **اگزمستان**[3] یک مهارکننده استروئیدی غیرقابل برگشت آروماتاز است. همانند آناستروزول و لتروزول می‌توان از این دارو در زنان مبتلا به سرطان پیشرفته پستان استفاده کرد (فصل ۵۴ را ببینید).

چندین مهارکننده آروماتاز دیگر برای استفاده در بیماران مبتلا به سرطان پستان در دست تحقیق هستند. **فادروزول**[4] یک مهارکننده غیراستروئیدی (تری‌آزول) خوراکی فعالیت آروماتاز است. تأثیر این داروها به‌اندازه‌ی تاموکسیفن می‌باشد. علاوه بر استفاده در سرطان پستان، مهارکننده‌های آروماتاز با موفقیت به عنوان درمان کمکی در کنار آنتاگونیست‌های‌اندروژن در درمان بلوغ زودرس و درمان اولیه سندرم آروماتاز بیش از حد به کار گرفته شده‌اند.

فول‌وسترانت[5] یک آنتاگونیست خالص‌گیرنده استروژن است که نسبت به داروهایی که آثار آگونیستی نسبی دارند تا حدودی مؤثرتر است و در برخی از بیماران که نسبت به تاموکسیفن مقاوم شده‌اند مؤثر می‌باشد. فول وسترانت در بیماران مبتلا به سرطان پستان که به تاموکسیفن مقاوم شده‌اند، تأیید شده است. ICI-164,384 یک آنتاگونیست جدیدتر است که از تشکیل دیمر گیرنده‌های اشغال شده استروژن جلوگیری کرده و مانع از اتصال آن به DNA می‌شود.

GnRH و آنالوگهای آن (**نافارلین**، **بوسرلین** و غیره) هم در تحریک و هم در مهار عملکرد تخمدان با اهمیت هستند. آنها در فصل ۳۷ به بحث گذاشته شده‌اند.

داروهای محرک تخمک‌گذاری

کلومیفن

کلومیفن سیترات که یک آگونیست نسبی استروژن است، ارتباط نزدیکی با استروژن کلروتریانیزن[6] دارد (شکل ۳- ۴۰). این ترکیب از راه خوراکی به خوبی جذب می‌شود است. نیمه‌عمر آن ۵ تا ۷ روز است و اکثراً از ادرار دفع می‌شود. این دارو اتصال به پروتئین و چرخه‌های روده‌ای- کبدی بسیار بالایی دارد و در بافت چربی پخش می‌شود.

تأثیرات فارماکولوژیک

الف) مکانیسم عمل

کلومیفن یک آگونیست نسبی گیرنده استروژن می‌باشد. تأثیرات استروژنی در حیوانات مبتلا به کمبود شدید هورمون گنادی، بهتر مشخص می‌شود. نشان داده شده که کلومیفن به طور مؤثری عمل

2. letrozole
3. exemestane
4. fadrozole
5. fulvestrant
6 - chlorotrianisene

استروژن‌های قویتر را مهار می‌کند. در انسان، این دارو با مهار تأثیر پس‌نورد منفی استرادیول بر روی گنادوتروپین‌ها موجب افزایش ترشح گنادوتروپین‌ها و استروژن‌ها می‌گردد (شکل ۵– ۴۰).

ب) اثرات

اهمیت فارماکولوژیک این ترکیب در توانایی آن برای تحریک تخمک‌گذاری در زنانی است که اولیگومنوره، آمنوره و اختلالات تخمک‌گذاری دارند. اکثریت بیماران از سندرم تخمدان پلی‌کیستیک رنج می‌برند که اختلال شایعی است که حدود ۷ ٪ از زنان را در سنین باروری درگیر می‌نماید. این سندرم با هیپرآندروژنیسم تخمدانی وابسته به گنادوتروپین مشخص می‌شود که با کاهش یا عدم تخمک‌گذاری و ناباروری همراه است. این اختلال به طور شایعی با هیپرآندروژنیسم آدرنال همراه است. حدس زده می‌شود کلومیفن باعث وقفه اثر مهاری استروژن روی هیپوتالاموس و در نتیجه افزایش تولید گنادوتروپین و القای تخمک‌گذاری شود.

مصارف بالینی

کلومیفن در درمان زنانی که اختلالات تخمک‌گذاری دارند و می‌خواهند حامله شوند به‌کار می‌رود. به طور کلی، یک تخمک‌گذاری منفرد با یک دوره درمان منفرد ایجاد می‌گردد و بیمار باید تا زمانی که حاملگی اتفاق می‌افتد، به‌طور مکرر دارو را دریافت کند، زیرا کارکرد طبیعی تخمدان معمولاً حاصل نخواهد شد. این ترکیب در بیمارانی که نارسایی تخمدان و یا هیپوفیز دارند به کار نمی‌رود.

هنگامی‌که کلومیفن با دوز ۱۰۰ mg روزانه به مدت ۵ روز مصرف می‌شود، بالا آمدن سطح پلاسمایی LH و FSH چند روز بعد از شروع درمان دیده می‌شود. در بیمارانی که تخمک‌گذاری اتفاق می‌افتد، متعاقب افزایش اولیه یک افزایش ثانویه سطح گنادوتروپین درست قبل از تخمک‌گذاری رخ می‌دهد.

عوارض جانبی

شایعترین عارضه جانبی در بیمارانی که با این دارو درمان می‌شوند گرگرفتگی می‌باشد، شبیه آن چیزی که زنان یائسه تجربه می‌کنند. این عارضه خفیف است و با قطع دارو برطرف می‌شود. گاهی گزارشهایی از علایم چشمی ناشی از تشدید و طولانی شدن پس تصویرها[1] داده شده است. این عوارض معمولاً دوره کوتاهی دارند. سردرد، یبوست، واکنشهای آلرژیک پوستی و از دست دادن برگشت‌پذیر موها اغلب گزارش گردیده است.

استفاده مؤثر کلومیفن همراه با مختصری تحریک تخمدان و بزرگ شدن تخمدان است. میزان بزرگ شدن تخمدان و شیوع آن، در بیمارانی که قبل از درمان تخمدان بزرگ داشته‌اند بیشتر است.

یک‌سری از علایم نظیر تهوع و استفراغ، افزایش فشارهای عصبی، افسردگی، خستگی، درد پستان، افزایش وزن، تکرر ادرار و قاعدگی شدید گزارش شده است، اما اینها بیشتر ناشی از تغییرات هورمونی مرتبط با چرخه قاعدگی همراه با تخمک‌گذاری می‌باشد نه عارضه ناشی از درمان. میزان بروز چندقلوزایی تقریباً ۱۰ ٪ است. کلومیفن عارضه‌ای برای زنانی که از قبل باردار بوده و سهواً از این دارو استفاده می‌کنند، نخواهد داشت.

موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

احتیاط‌های ویژه‌ای در زنانی که دارای تخمدان بزرگ هستند لازم است. این زنان نسبت به این دارو بیشتر حساس هستند و باید مقادیر کمتری مصرف شود. هر بیماری که از علایم شکمی شکایت داشته باشد، باید به دقت معاینه شود. حداکثر بزرگی تخمدان بعد از اتمام دوره ۵ روزه درمان اتفاق می‌افتد و در تعدادی از بیماران ممکن است بزرگ شدن تخمدان را در روز هفتم تا دهم لمس کرد. درمان با کلومیفن به‌مدت بیش از یک سال ممکن است باعث افزایش خطر سرطان تخمدان با درجه پایین[2] شود؛ با این‌حال، شواهد قطعی برای این تأثیر در دسترس نیست. همچنین بیمارانی که در پی درمان با کلومیفن دچار علایم چشمی می‌شوند باید به دقت تحت نظر گرفته شوند، زیرا چنین علایمی می‌تواند فعالیت‌هایی چون رانندگی را خطرآفرین سازد.

سایر داروهای مورد استفاده در اختلالات تخمک‌گذاری

علاوه بر کلومیفن، تعدادی دیگر از داروهای هورمونی و غیرهورمونی در درمان اختلالات تخمدان مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها در فصل ۳۷ شرح داده شده‌اند.

1. afterimages

2. low grade

بیضه (آندروژن‌ها و استروئیدهای آنابولیک، آنتی‌اندروژن‌ها و جلوگیری از باروری مردان)

بیضه‌ها مثل تخمدان دارای هر دو کارکرد تولید گامت و درون‌ریز هستند. شیوع تولید گامت در بیضه‌ها به‌طور عمده توسط ترشح FSH از هیپوفیز کنترل می‌گردد. غلظت بالای تستوسترون به‌طور موضعی جهت تولید اسپرم در لوله‌های منی‌ساز مورد نیاز می‌باشد. سلول‌های سرتولی لوله‌های منی‌ساز از طریق آروماتیزه کردن تستوسترون موضعی می‌توانند استرادیول تولید کنند. تستوسترون با تحریک LH به وسیله سلولهای بینابینی یا لیدیگ (در فضاهای بین لوله‌های منی‌ساز) تولید می‌شود.

سلولهای سرتولی بیضه پروتئین‌های فعال متنوعی شامل عامل مهارکننده مجرای مولرین، اینهیبین و اکتیوین را سنتز و ترشح می‌کنند. همانند پپتیدهای تخمدان، اکتیوین و اینهیبین محصولات سه ژن می‌باشند که یک زیرواحد مشترک α و دو زیرواحد β(B,A) را تولید می‌کنند اکتیوین از ۲ زیرواحد $\beta(B_AB_B)$ تشکیل شده است. دو نوع اینهیبین وجود دارد (B و A) که هر کدام یک زیرواحد α و یکی از زیرواحدهای β رادارا می‌باشند. اکتیوین ترشح FSH هیپوفیز را تحریک می‌کند و از نظر ساختمانی شبیه TGF-β می‌باشد که این نیز FSH را افزایش می‌دهد. اینهیبین همراه با تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون مسؤول مهار پس‌نورد ترشح FSH از هیپوفیز می‌باشند.

آندروژن‌ها و استروئیدهای آنابولیک

در انسان مهمترین‌اندروژنی که توسط بیضه ترشح می‌شود، تستوسترون می‌باشد. مسیری که تستوسترون در بیضه سنتز می‌شود، مشابه آن چیزی است که قبلاً برای آدرنال و تخمدان شرح داده شد (شکل ۱- ۳۹ و ۲- ۴۰).

در مردان به‌طور متوسط ۸ میلی‌گرم تستوسترون روزانه تولید می‌شود. حدود ۹۵ ٪ آن توسط سلولهای لیدیگ و فقط ۵ ٪ توسط آدرنال تولید می‌شود. بیضه‌اندروژن قوی دیگری یعنی دی‌هیدروتستوسترون و همین‌طور اندروژنهای ضعیف‌اندروستن‌دیون و دهیدرواپی‌اندروسترون تولید می‌کند. پرگننولون و پروژسترون و مشتقات ۱۷- هیدروکسیله آنها در مقادیر جزئی‌تر آزاد می‌شود. سطح پلاسمایی تستوسترون در مردان حدود μg/dL ۰/۶ بعد از بلوغ می‌باشد و ظاهراً بعد از سن ۵۰ سالگی کاهش می‌یابد. تستوسترون در پلاسمای زنان در سطح μg/dL ۰/۰۳ است که به طور مساوی توسط تخمدان و آدرنال، و تبدیل محیطی سایر هورمونها تولید می‌گردد.

حدود ۶۵ ٪ از تستوسترون جریان خون به پروتئین متصل‌شونده به هورمونهای جنسی (SHBG) متصل است. این پروتئین در پلاسما توسط استروژن، هورمونهای تیروئید و بیماری سیروز افزایش می‌یابد.اندروژنها و هورمون رشد آن را کاهش می‌دهند. همچنین سطح آن در افراد چاق پایین‌تر می‌باشد. اغلب قسمت عمدهٔ تستوسترون باقیمانده به آلبومین متصل می‌شود و فقط حدود ۲ ٪ به صورت آزاد باقی می‌ماند که در دسترس سلولها برای اتصال به گیرنده‌های داخل سلولی قرار می‌گیرد.

متابولیسم

در بسیاری از بافت‌های هدف، تستوسترون توسط 5α- ردوکتاز به دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌شود. در این بافت‌ها دی‌هیدروتستوسترون‌اندروژن اصلی می‌باشد. تبدیل تستوسترون به استرادیول توسط P450 آروماتاز در بعضی از بافت‌ها اتفاق می‌افتد، از جمله بافت چربی، کبد و هیپوتالاموس که در آنجا ممکن است در تنظیم عمل گنادها اهمیت داشته باشد.

مسیر اصلی تجزیه تستوسترون در انسان در کبد روی می‌دهد. در کبد احیای پیوند دوگانه و کتون در حلقه A (همانند سایر استروئیدهایی که در حلقه A خود به صورت $\triangle4$- کتون می‌باشند)، منجر به تولید موادی غیرفعال از قبیل‌اندروسترون و اتیوکولانولون می‌شود که کونژوگه شده و از طریق ادرار دفع می‌گردند.

آندروستن‌دیون، دهیدرواپی‌آندروسترون (DHEA) و دی‌هیدرواپی‌آندروسترون سولفات (DHEAS) در مقادیر قابل توجهی در انسان تولید می‌شوند (هرچند منشأ آنها عمدتاً آدرنال است نه بیضه). آنها تا حدودی در فرایند طبیعی بلوغ نقش دارند. این هورمونها تغییرات دیگر وابسته به‌اندروژن در هنگام بلوغ (عمدتاً رویش موهای زیربغل و عانه و بلوغ استخوانی) را حمایت می‌کنند. همانگونه که در فصل ۳۹ مشاهده می‌شود، برخی مطالعات نشان داده‌اند که DHEA و DHEAS اثرات مهمی بر CNS و متابولیسم داشته و ممکن است طول عمر را در خرگوش افزایش دهند. آنها در مردان ممکن است موجب بهبود روحیه بیمار و پیشگیری از آترواسکلروز شوند. در یک مطالعه بالینی کنترل‌شده با دارونما بر روی بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک، DHEA تا حدودی موجب بهبود شد (آندروژن‌های آدرنال در فصل ۳۹ را ببینید). متابولیسم‌اندروژنهای آدرنال تا حد زیادی مشابه تستوسترون می‌باشد. هر دو استروئید (به‌ویژه‌اندروستن‌دیون) می‌تواند در بافتهای محیطی به میزان ناچیزی (۵- ۱٪) به اس-ترون تبدیل شود. آنزیم P450 آروماتاز که مسؤول این تبدیل است، در

جدول ۵- ۴۰. اندروژن‌ها: فراورده‌های در دسترس و نسبت فعالیت آنابولیک/اندروژنی در حیوانات

دارو	فعالیت آنابولیک/اندروژنی
۱:۱	تستوسترون
۱:۱	تستوسترون سیپیونات
۱:۱	تستوسترون انانتات
۱:۱	متیل تستوسترون
۱:۲	فلوکسی‌مسترون
۱:۳	آکسی متولون
۱:۳-۱:۱۳	اکساندرولون
۱:۲/۵-۱:۴	ناندرولون دکانوئات

مغز یافت می‌شود و تصور بر این است که نقش مهمی در نمو ایفا می‌کند.

آثار فیزیولوژیک

در مرد سالم، تستوسترون و ۵α- دی‌هیدروتستوسترون مسؤول بسیاری از تغییراتی هستند که هنگام بلوغ اتفاق می‌افتد. علاوه بر خاصیت عمومی‌اندروژن در افزایش رشد بافت‌های بدن، این هورمونها مسؤول رشد آلت تناسلی و اسکروتوم می‌باشند. تغییرات پوست شامل ایجاد موهای عانه، زیربغل و صورت می‌باشد. غده‌های سباسه فعالتر می‌گردند و پوست ضخیم‌تر و چربی آن بیشتر می‌شود. حنجره رشد می‌کند و طنابهای صوتی ضخیم‌تر می‌شوند و در نتیجه تواتر صدا[1] کاهش می‌یابد. رشد اسکلتی افزایش می‌یابد و بسته شدن اپی‌فیز تسریع می‌گردد. سایر آثار شامل رشد پروستات و کیسه‌های منی، تیره شدن پوست و افزایش گردش خون پوست می‌باشند.اندروژنها نقش مهمی در تحریک و حفظ اعمال جنسی در مردان ایفا می‌کنند.اندروژنها توده ماهیچه‌ها را بیشتر کرده، رشد موهای بدن و ترشح سبوم پوست را تحریک می‌کنند. آثار متابولیک آنها عبارتند از کاهش اتصال هورمونی و سایر پروتئین‌های حامل و افزایش ساخت کبدی عوامل انعقادی، لیپاز تری‌گلیسریدی، آلفایک‌آنتی‌تریپسین، هاپتوگلوبین و سیالیک اسید.اندروژنها ترشح کلیوی اریتروپوئیتین را تحریک کرده و مقدار HDL را کاهش می‌دهند.

استروئیدهای صناعی با فعالیت‌اندروژنی و آنابولیک

هنگامی‌که تستوسترون از طریق خوراکی مصرف می‌شود سریعاً جذب می‌گردد، اما به سرعت به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌گردد و فقط یک ششم دوز مصرف شده به شکل فعال در دسترس بدن قرار می‌گیرد. تستوسترون را می‌توان به صورت تزریقی به کار برد و هنگامی که به صورت استرهای پروپیونات، انانتات،اندکانوئات یا سیپیونات باشد، جذب طولانی‌تر و فعالیت بیشتری دارد. این مشتقات در محل تزریق به تستوسترون آزاد هیدرولیز می‌شوند. مشتقات تستوسترون که در موقعیت ۱۷ آلکیله می‌شوند (مثل متیل تستوسترون و فلوکسی‌مسترون)، هنگامی‌که از طریق خوراکی مصرف می‌شوند فعال هستند.

تستوسترون و مشتقات آن به دلیل اثرات آنابولیک و همچنین درمان اختلالات ناشی از کمبود تستوسترون تجویز می‌شوند. اگر چه تستوسترون و سایر استروئیدهای فعلا شناخته‌شده را می‌توان به صورت خالص جدا کرد و وزن آنها را تعیین نمود، هنوز هم سنجش بیولوژیک برای تحقیقات دربارهٔ ترکیبات جدید به کار می‌رود. در بعضی از این مطالعات انجام گرفته بر روی حیوانات، تأثیر آنابولیک ترکیبات (که بااندازه‌گیری اثرات تروفیک روی عضلات یا کاهش دفع ازت سنجیده می‌شود) ممکن است جدا از سایر آثاراندروژنی باشد و این مسئله سبب گردیده است که تعداد قابل‌توجهی از این ترکیبات با فعالیت آنابولیک مشخص و تأثیراندروژنی ضعیف در بازار عرضه گردد. متأسفانه این عدم ارتباط بین آثار آنابولیک واندروژنی در انسان نسبت به حیوانات کمتر برجسته می‌باشد (جدول ۵- ۴۰). تمامی آنها در انسان تأثیراتاندروژنی قوی دارند.

تأثیرات فارماکولوژیک

الف) مکانیسم عمل

مانند سایر استروئیدها، تستوسترون به صورت داخل سلولی در سلولهای هدف عمل می‌کند و در پوست، پروستات، کیسه های منی کیسه های منی و اپیدیدیم به وسیله ۵ – آلفا ردوکتاز دی هیدروتستوسترون تبدیل می گردد. در این بافتها دی هیدروتستوسترون،اندروژن غالب می باشد. نحوه توزیع این آنزیم در جنین متفاوت بوده و تأثیر مهمی روی تکامل دارد.

تستوسترون و دی هیدروتستوسترون به گیرنده های‌اندروژن داخل سلولی متصل می شوند و آغازگر یک سری از وقایعی هستند که منجر به رشد، تمایز، تولید آنزیم های متنوع و سایر پروتئین‌های فعال می شود (همانند استرادیول و پروژسترون در زنان).

1. Lower-pitched voice

جدول ۶-۴۰. فراورده های‌اندروژنی برای درمان جایگزین

دارو	راه مصرف	میزان مصرف
متیل تستوسترون	خوراکی	۲۵-۵۰Mg روزانه
	زیرزبانی (دهانی)	۵-۱۰Mg روزانه
فلوکسی مسترون	خوراکی	۲-۱۰Mg روزانه
تستوسترون انانتات	داخل عضلانی	به متن مراجعه شود
تستوسترون سیپیونات	داخل عضلانی	به متن مراجعه شود
تستوسترون	پوستی	۲/۵-۱۰Mg روزانه
	ژل موضعی (۱٪)	۵-۱۰Mg از ژل روزانه

ب) آثار

در مردان هنگام بلوغ‌اندروژنها سبب تکامل خصوصیات ثانویه جنسی می شوند. در مردان بالغ مقادیر زیاد تستوسترون (وقتی به تنهایی داده شود) یا مشتقات آن، ترشح گنادوتروپین ها را متوقف می کند و در نتیجه مقداری آتروفی در بافت بینابینی و مجاری بیضه ایجاد می گردد. چون مقادیر زیادی‌اندروژن برای توقف ترشح گنادوتروپین لازم است، پیشنهاد شده که اینهیبین همراه بااندروژن، مسئول کنترل پس نورد ترشح گنادوتروپین می باشند. در زنان‌اندروژنها قادرند تغییراتی مشابه با آنچه در مردان قبل از بلوغ مشاهده می شود ایجاد کنند. اینها شامل رشد موهای صورت و بدن، خشن شدن صدا، بزرگ شدن کلیتوریس، ریزش موهای جلوی سر و عضلات برجسته می باشد.اندروژنهای طبیعی، تولید اریتروسیتها را افزایش می دهند.

تجویزاندروژنها موجب کاهش دفع ادراری نیتروژن می گردد که نشانگر افزایش تولید پروتئین یا کاهش تجزیه پروتئین بدن است. این اثرات در زنان و اطفال نسبت به مردان سالم برجسته می باشد.

مصارف بالینی

الف) درمان جایگزینی‌اندروژن در مردان

آندروژن‌ها به عنوان درمان جایگزین یا تقویت کننده‌اندروژن‌های درون زاد در مردان دچار هیپوگنادیسم به کار می رود (جدول ۶-۴۰). حتی در صورت وجود کم کاری هیپوفیز، ازاندروژن‌ها به جای گنادوتروپین استفاده می شود، به جز مواردی که هدف اسپرماتوژنز طبیعی باشد. در بیماران مبتلا به کم کاری هیپوفیز، تا زمان بلوغ ازاندروژن‌ها برای درمان استفاده نمی شود. در زمان بلوغ،اندروژن‌ها را با مقادیری که به تدریج افزوده می‌شود، به بیمار می دهند تا تکامل صفات ثانویه جنسی و رشد سریع صورت گیرد. در این بیماران درمان باید با داروهای طویل الاثر نظیر تستوسترون انانتات در دوزهای ۵۰ میلی گرمی داخل عضلانی آغاز گردد در سه ماهه نخست هر ۴ هفته، سه ماهه دوم هر ۳ هفته و سه ماهه سوم هر ۲ هفته تجویز می شود. سپس دوز دارو به دو برابر ۱۰۰mg هر ۲ هفته افزایش می یابد تا زمانی که بلوغ کامل گردد. در نهایت، دوز آن در بالغین به ۲۰۰mg هر ۲ هفته تغییر می‌یابد.

هرچند تستوسترون پروپیونات یک داروی قوی می باشد، به دلیل طول اثر کوتاه آن برای درمان طولانی مدت استفاده نمی شود. تستوسترون‌اندکانوئات را می توان به طور خوراکی و در مقادیر زیاد دوبار در روز (مثلاً ۴۰mg روزانه) تجویز کرد؛ با این حال، این روش توصیه نمی شود، زیرا تجویز خوراکی تستوسترون با تومورهای کبدی همراه بوده است. تستوسترون از راه پوست نیز می تواند تجویز شود. برچسبهای پوستی یا ژلهای مختلف برای استفاده در ناحیه اسکروتوم و سایر نقاط پوست وجود دارد. دو برچسب در روز معمولاً برای درمان جایگزینی لازم می باشد. قرصهای کاشتنی و سایر فراورده های طولانی اثر در دست مطالعه هستند. در صورتی که پلی سیتمی یا افزایش فشارخون ایجاد شود، ممکن است کاهش دوز دارو لازم باشد.

ب) اختلالات زنانه

آندروژن‌ها گاهی اوقات در بعضی از اختلالات زنانه استفاده می‌شوند، اما به دلیل تأثیرات نامطلوب در زنان باید با احتیاط زیاد به کار روند.اندروژن‌ها برای کاهش احتقان پستان در دوره پس از زایمان معمولاً همراه با استروژن به کار می روند. از دانازول به عنوان یک‌اندروژن ضعیف برای درمان‌اندومتریوز استفاده می‌شود.

گاه ازاندروژنها به همراه استروژن‌ها به عنوان درمان جایگزین در زنان یائسه استفاده می شود که هدف از این درمان ترکیبی، برطرف شدن خونریزی‌اندومتر (در برخی از افراد تحت درمان با استروژن ها به تنهایی) و افزایش میل جنسی می باشد. همچنین ازاندروژنها می توان برای شیمی درمانی زنان مبتلا به تومورهای پستان پیش از یائسگی بهره گرفت.

پ) به عنوان داروی آنابولیک روتئین

آندروژن‌ها و استروئیدهای آنابولیک را همراه با اقدامات تغذیه‌ای و ورزش برای توقف و بازگرداندن روند از دست دادن پروتئین به حالت عادی بعد از تروما، جراحی یا عدم تحرک طولانی و در بیماران ناتوان به کار می برند. شواهدی که از استفاده ازاندروژن‌ها حمایت کنند، ضعیف است مگر در بیمارانی که هیپوگنادیسم همزمان دارند.

ت) کم خونی

در گذشته، مقادیر زیاداندروژن برای درمان کم خونی‌هایی مثل کم خونی آپلاستیک، کم خونی فانکونی، کم خونی داسی شکل، میلوفیبروز و کم خونی همولیتیک استفاده می شد. اکنون استفاده از اریتروپوئیتین صناعی به طور گسترده جای‌اندروژن‌ها را برای این منظور گرفته است.

ث) استئوپروز

آندروژن‌ها و داروهای آنابولیک در درمان استئوپوروز به تنهایی یا همراه با استروژن به کار رفته‌اند. به جز در مورد درمان جایگزینی در هیپوگنادیسم، بیس فسفونات‌ها به میزان زیادی جایگزین استفاده ازاندروژن‌ها برای این منظور شده‌اند.

ج) تحریک رشد

این داروها در پسران مبتلا به بلوغ دیررس به منظور تحریک رشد به کار رفته‌اند. اگر از آنها با احتیاط کامل استفاده شود، این اطفال در بزرگسالی به قامت موردنظر خواهند رسید. اگر درمان شدید باشد، ابتدا رشد سریعی ایجاد می‌شود، اما به علت بسته شدن زودرس اپی فیز قد نهایی کوتاه خواهد بود. کنترل دقیق این نوع درمان حتی با عکس های رادیوگرافی مکرر از اپی فیز دشوار است، زیرا فعالیت هورمون روی مراکز اپی‌فیزی ممکن است ماهها بعد از قطع درمان ادامه یابد.

ج) استفاده نابجای دارویی ازاندروژنها و استروئیدهای آنابولیک در ورزش

استفاده از استروئیدهای آنابولیک در ورزشکاران مورد توجه جهانی قرار گرفته است. تعدادی از ورزشکاران و مربیانشان معتقدند که استروئیدهای آنابولیک در دوزهای ۲۰۰-۱۰ برابر طبیعی، قدرت و حالت تهاجمی را افزایش می دهند و در نتیجه قدرت رقابت افزایش می‌یابد. چنین اثراتی به طور عجیبی فقط در زنان مشاهده شده‌اند. به علاوه، واضح است که این داروها به دلیل عوارض جانبی، قابل توصیه نیستند. در نتیجه اغلب ارگان‌های ورزشی، آزمون‌های بسیار حساسی برای تشخیص این داروها به صورت تصادفی استفاده می‌کنند و در صورت تشخیص دارو قوانین سرسختی برای حذف ورزشکاران خاطی اعمال می‌کنند.

ح) پیری

تولیداندروژن در مردان با افزایش سن کمتر می‌شود که ممکن است در کاهش توده عضلانی، قدرت و میل جنسی مؤثر باشد. مطالعات ابتدایی در رابطه با درمان جایگزینی‌اندروژن در مردان پیری که سطح‌اندروژن پایینی دارند، نشان داده است که با این درمان افزایش در توده عضلات و هماتوکریت همراه با کاهش در باز چرخش استخوانی ایجاد می‌گردد، البته عوامل بسیاری علاوه بر کمبود تولیداندروژن، منجر به چنین تأثیراتی در پیری می شوند. برای ارزیابی فواید این درمان به مطالعات طولانی‌تری نیاز است.

عوارض جانبی

عوارض جانبی این ترکیبات عمدتاً ناشی از عمل مردانه کردن آن است که در زنان استفاده بیشتر از ۳۰۰mg-۲۰۰ تستوسترون در ماه معمولاً همراه با هیرسوتیسم، آکنه، خشونت صدا، توقف قاعدگی و بزرگی کلیتوریس می باشد. این عوارض حتی با دوزهای کمتر هم در بعضی زنان روی می‌دهد. بعضی از استروئیدهای‌اندروژنیک، فعالیت پروژسترونی اعمال می‌کنند و در نتیجه پس از قطع، موجب خونریزی‌اندومتر می‌گردند. این هورمون‌ها چربی‌های خون را تغییر داده و احتمالاً ممکن است زنان را مستعد آترواسکلروز کنند.

به جز در وضعیت های بسیار غیرمتعارف،اندروژن‌ها را نباید در شیرخواران به کار برد. مطالعات جدید در حیوانات نشان داده که استفاده ازاندروژن‌ها در اوایل زندگی ممکن است تأثیرات عمیقی روی تکامل و بلوغ مراکز دستگاه عصبی مربوط به تکامل جنسی به ویژه در زنان داشته باشد. مصرف این داروها در زنان حامله ممکن است منجر به مردانه شدن‌اندام تناسلی خارجی در شیرخوار مؤنث یا کم شدن این تأثیر در شیرخوار مذکور شود. همان طور که قبلاً ذکر گردید، این تأثیرات ممکن است با داروهای آنابولیک کمتر برجسته باشد، ولی می‌تواند اتفاق افتد.

احتباس سدیم و ادم شایع نیست اما در بیماران قلبی و کلیوی باید مراقب آن بود.

اکثراندروژنها و آنابولیک‌های صناعی، استخلاف ۱۷- الکیل دارند. مصرف داروهایی با این ساختمان با شواهدی از اختلالات کبدی همراه است. این تغییرات معمولاً در اوایل درمان اتفاق می‌افتد و شدت آن متناسب با دوز دارو است. گاهی اوقات سطح بیلیروبین تا حد یک یرقان بالینی بالا می‌رود. یرقان کلستاتیک با قطع درمان برگشت‌پذیر می‌باشد و تغییرات دائمی اتفاق نمی‌افتد. در مردان مسن ممکن است هیپرپلازی پروستات اتفاق بیفتد و منجر به احتباس ادراری گردد.

درمان جایگزین در مردان ممکن است باعث آکنه، آپنه در خواب، افزایش گلبول‌های قرمز، بزرگی پستانها و فقدان اسپرم گردد. مقادیر فوق فیزیولوژیک‌اندروژنها موجب فقدان اسپرم و کاهش‌اندازه بیضه ها می‌شود که بهبود اینها ممکن است تا ماهها

بعد از قطع درمان طول بکشد. اندروژنهای آلکیله در مقادیر زیاد می‌توانند باعث پلیوز کبدی، کلستاز و نارسایی کبدی شوند. آنها مقدار HDL پلاسما را کاهش داده و ممکن است LDL را افزایش دهند. کارسینومها و آدنومهای کبدی نیز گزارش شده‌اند. آثار رفتاری شامل وابستگی روانی، افزایش حالت تهاجمی و علایم سایکوز می‌باشند.

موارد منع مصرف و احتیاط ها

مصرف استروئیدهای اندروژن در زنان حامله و زنانی که ممکن است در طی دوره درمان حامله شوند، ممنوع است.

آندروژن‌ها در مردانی که سرطان پروستات یا پستان دارند نباید مصرف شوند. تا هنگامی که اطلاعات بیشتری در مورد تأثیرات این هورمونها روی دستگاه عصبی مرکزی اطفال در حال رشد به دست نیامده است. باید از مصرف در شیرخواران و اطفال کم سن و سال خودداری شود. هنگامی که این داروها جهت تحریک رشد به کار می‌روند، احتیاط بسیاری لازم می‌باشد. در اغلب بیماران استفاده از سوماتوتروپین مناسب‌تر است.

در بیماران کلیوی یا قلبی، استفاده از این داروها به این علت که مستعد کننده ادم هستند، باید با دقت صورت بگیرد. اگر احتباس سدیم و آب رخ دهد، به درمان با دیورتیک پاسخ خواهد داد. درمان با متیل تستوسترون با دفع کراتینین ادرار مرتبط است اما اهمیت این یافته مشخص نیست.

هشدار: چندین مورد سرطان کبد در بیمارانی که مبتلا به کم خونی آپلاستیک بوده‌اند و بااندروژنهای آنابولیک درمان گردیده‌اند، گزارش شده است. به جای آنها باید از عوامل تحریک کننده کلونی (CSF؛ فصل ۳۳) استفاده شود.

مهارکننده‌های اندروژن و آنتی‌اندروژن‌ها

مهارکننده‌های اندروژن

برخلاف نبود توصیه‌های قوی برای استفاده از مکمل‌های اندروژنی (به جز بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم)، کاربرد مهار کننده‌های تولیداندروژن و آنتاگونیست‌های اندروژن به خوبی ثابت شده است.

برای درمان کارسینوم پیشرفته پروستات اغلب نیاز به خارج کردن بیضه ها یا تجویز مقادیر بالای استروژن جهت کاهش اندروژن درون زاد می‌باشد. تأثیرات روانی خارج کردن بیضه‌ها و بزرگی پستان‌ها به واسطه استروژن، این روش‌های درمان را نامطلوب می‌سازد. همان‌طور که قبلاً در فصل ۳۷ ذکر شد، آنالوگ‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین مثل گوسرلین، نافارلین، بوسرلین و لوپرولید استات، هنگامی‌که به صورت پیوسته مصرف شوند نه به صورت ضربانی، موجب سرکوب گنادها می‌گردند (فصل ۳۷ و شکل ۶-۴۰).

آنتی‌اندروژن‌ها

فایده بالقوه ضداندروژن‌ها در درمان بیمارانی که مقادیر بیش از حد تستوسترون ترشح می‌کنند، منجر به تحقیقات بر روی داروهای مفید در این امر گشت. چندین بررسی جهت حل این مشکل صورت گرفت که منجر به موفقیت‌هایی بالاخص در مهار سنتز و آنتاگونیسم گیرنده شد.

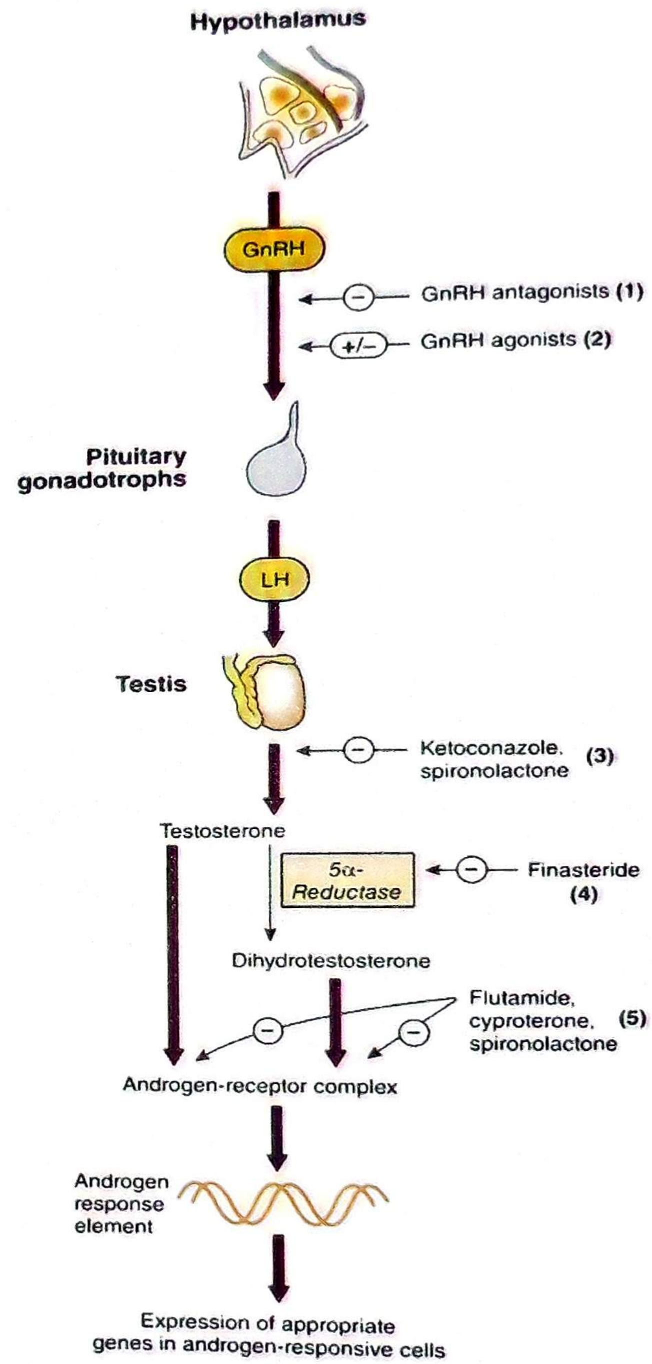
مهارکننده‌های سنتز استروئید

کتوکونازول که عمدتاً در درمان بیماری‌های قارچی استفاده می‌شود، یک مهارکننده سنتز استروئیدهای آدرنال و گنادها می‌باشد. این دارو بر آروماتاز تخمدانی بی‌تأثیر است، اما موجب کاهش فعالیت آروماتاز جفتی در انسان می‌گردد. در آزمایشگاه، کتوکونازول استرادیول و دی‌هیدروتستوسترون را از SHBG جدا می‌کند و در انسان، نسبت استرادیول به تستوسترون را از طرق مختلف افزایش می‌دهد. با این حال، به نظر نمی‌رسد این ماده فایده بالینی در درمان زنان مبتلا به‌اندروژن بالا داشته باشد، چون مصرف مستمر این دارو در مقادیر روزانه ۸۰۰mg-۴۰۰ روزانه موجب بروز مسمومیت هایی می‌گردد. این دارو همچنین به طور آزمایشی در درمان کارسینوم پروستات به کار رفته، ولی نتایج آن قابل توجه نبوده است. مردان تحت درمان با کتوکونازول اغلب دچار بزرگی برگشت‌پذیر پستانها خواهند شد که این ممکن است ناشی از افزایش نسبت استرادیول به تستوسترون باشد.

مهار تبدیل پیش سازهای استروئید به‌اندروژن

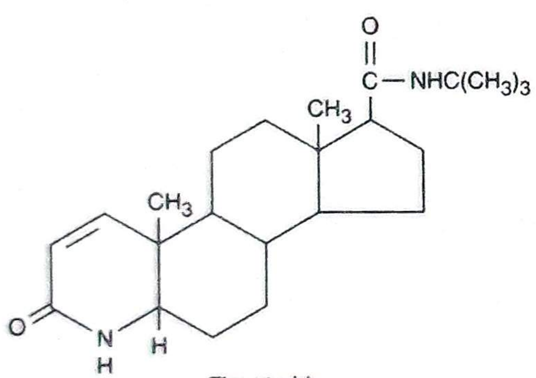
چندین ترکیب به دست آمده‌اند که ۱۷- هیدروکسیلاسیون پروژسترون یا پرگننولون را مهار می‌کنند و در نتیجه از عمل آنزیم جدا کننده زنجیره جانبی و تبدیل بیشتر این پیش سازهای استروئیدی به‌اندروژنهای فعال جلوگیری می‌کنند. چند مورد از این ترکیبات جهت مصارف بالینی مورد آزمون قرار گرفته‌اند، ولی سمی‌تر از آن هستند که جهت مصارف طولانی مدت به کار روند. آبیراترون (یک مهار کننده جدید ۱۷- هیدروکسیلاز) ممکن است در سرطان پروستات متاستاتیک مؤثر باشد.

چون دی هیدروتستوسترون (و نه تستوسترون) اندروژن اصلی در پروستات می‌باشد، اثرات‌اندروژن در این بافت و بافت‌های مشابه و وابسته به دی هیدروتستوسترون را می‌توان با یک مهار



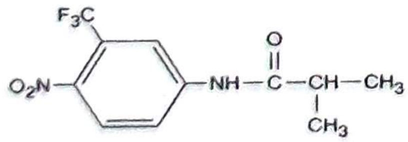
شکل ۶-۴۰. کنترل ترشح و فعالیت‌اندروژن و بعضی از جایگاه‌های اثر ضداندروژن‌ها **(۱)**. مهار رقابتی گیرنده‌های GnRH **(۲)**. تحریک (+، تجویز پالسی) یا مهار از طریق غیرحساس نمودن گیرنده‌های GnRH (-، تجویز مستمر) **(۳)**، کاهش سنتز تستوسترون در بیضه‌ها **(۴)**، کاهش سنتز دی‌هیدروتستوسترون توسط مهار 5α- ردوکتاز **(۵)**، رقابت در پیوند به گیرنده‌های‌اندروژنی سیتوزول.

کننده 5α- ردوکتاز کاهش داد (شکل ۶-۴۰) فیناستریدکه یک مهارکننده شبه استروئید این آنزیم است، به طور خوراکی فعال بوده و موجب کاهش سطح دی هیدروتستسترون در مدت ۸ ساعت پس از تجویز می‌گردد و اثر آن به مدت ۲۴ ساعت به طول می‌انجامد. نیمه عمر آن حدوداً ۸ ساعت است (در افراد پیر طولانی تر است). دوز تجویز شده به میزان ۵۰-۴۰٪ متابولیزه می‌شود و بیش از ۵۰٪ آن از طریق مدفوع دفع می‌شود. گزارش شده است که به طور متوسط در کاهش‌اندازه پروستات مردان مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم پروستات مؤثر است و جهت مصارف بالینی بدین منظور در آمریکا مورد تأیید قرار گرفته است. میزان موردنیاز آن روزانه ۵ میلی گرم است. **دوتاستراید**، از مشتقات استروئیدی خوراکی فعال مشابه است که شروع اثر کندی دارد و نیمه عمر آن بسیار طولانی تر از فیناستراید است. دوز روزانه آن برای درمان هیپرپلازی خوش خیم پروستات ۰/۵mg است. این داروها در زنان یا اطفال مورد تأیید قرار نگرفته‌اند؛ با این حال، به طور موفقیت‌آمیزی در درمان هیرسوتیسم در زنان و ریزش موی زودرس مردان (با الگوی مذکر) به کار رفته‌اند (۱ میلی گرم در روز).



Finasteride

فلوتامید[1] که یک آنیلید جانشین شده است، یک آنتی‌اندروژن قوی است که در درمان کارسینوم پروستات مصرف شده است. اگرچه خود یک استروئید نیست، مشابه یک آنتاگونیست رقابتی در گیرنده‌اندروژنی عمل می‌کند. در انسان به سرعت متابولیزه می‌شود. غالباً موجب بزرگی خفیف پستانها (احتمالاً ناشی از افزایش تولید استروژن بیضه) و گاه باعث بروز آثار سمی برگشت‌پذیر در کبد می‌گردد. تجویز این دارو موجب قدری بهبود در اغلب بیماران مبتلا به کارسینوم پروستات می‌شود که قبلاً تحت هورمون درمانی قرار نگرفته‌اند. همچنین مطالعات اولیه نشان می‌دهند که فلوتامید در درمان مازاداندروژن در زنان مفید می‌باشد.



Flutamide

1. Cyprorerone

بیکالوتامید[1] و نیلوتامید[2] و انزالوتامید[3] آنتی‌اندروژن‌های خوراکی قوی می‌باشند که به صورت تک دوز روزانه مصرف می‌شوند و در بیماران مبتلا به کارسینوم متاستاتیک پروستات به کار می‌روند. مطالعات در بیماران مبتلا به کارسینوم پروستات نشان داده‌اند که این داروها به خوبی تحمل می‌شوند. بیکالوتامید در ترکیب با یک آنالوگ GnRH (برای کاهش علایم ناشی از تشدید فعالیت تومور) به کار می‌رود و عوارض گوارشی کمتری نسبت به فلوتامید دارد. اگر به تنهایی تجویز گردد، به ۲۰۰-۱۵۰mg روزانه برای کاهش سطح آنتی‌ژن‌های اختصاصی پروستات به حدی که در اخته کردن مشاهده می شود، نیاز خواهد بود، اما در ترکیب با یک آنالوگ GaRH ممکن است ۵۰mg روزانه کافی باشد. نیلوتامید با دوز ۳۰۰mg/d به مدت ۳۰ روز و سپس با دوز ۱۵۰mg/d تجویز می‌گردد. دوز انزالوتامید ۱۶۰mg/d خوراکی است.

مهارکننده‌های گیرنده

سیپروترون[4] و **سیپروترون استات** ضداندروژنهای مؤثریه ستند که موجب مهار عمل‌اندروژن در بافت هدف می‌گردند. فرم استات تأثیر پروژسترونی بارزی دارد که تقویت پس نورد LH و FSH را مهار می‌کند و موجب اثر ضداندروژنی مؤثرتری می‌شود. این ترکیبات در زنان برای درمان هیرسوتیسم و در مردان به منظور کاهش میل جنسی بیش از حد مورد مصرف قرار گرفته‌اند و در سایر حالاتی که نیاز به کاهش سطح‌اندروژنی می‌باشد، در دست مطالعه هستند. سیپروترون استات با دوز روزانه ۲mg به همراه استروژن در درمان هیرسوتیسم در زنان به کار می‌رود. با دوز دوبرابر به عنوان یک داروی ضدبارداری خوراکی مطرح است این دارو از گروه داروهای orphan در ایالات متحده می‌باشد.

اسپیرنولاکتون، یک مهار کننده رقابتی آلدوسترون است (مراجعه به فصل ۱۵) و در ضمن در بافت‌های هدف برای گیرنده‌های‌اندروژنی با دی‌هیدروتستوسترون رقابت می‌کند. این دارو همچنین موجب کاهش فعالیت 17α- هیدروکسیلاز می گردد و سطح سرمی‌تستوسترون واندروستن‌دیون را کاهش می‌دهد. این دارو با دوز ۲۰۰mg-۵۰ روزانه در درمان هیرسوتیسم در زنان به کار رفته و به نظر می‌رسد به‌اندازه فیناستريد، فلوتامید یا سیپروترون در این وضعیت موثر باشد.

روش‌های شیمیایی جلوگیری از بارداری در مردان

مطالعات فراوانی جهت تولید داروی ضد بارداری خوراکی مؤثر و غیرسمی در مردان انجام شده است ولی تاکنون موفقیت‌آمیز نبوده است. به عنوان مثال،اندوژن های گوناگونی، از جمله تستوسترون و تستوسترون آنانتات در دوز ۴۰۰mg در هر ماه، موجب آزوسپرمی‌در کمتر از نیمی از مردان تحت درمان می‌گردد. عوارض جانبی جزئی از جله بزرگی پستان و آکنه مشاهده شده است. تستوسترون در ترکیب با دانازول به خوبی تحول می شود ولی نسبت به تستوسترون تنها، اثر بیشتری ندارد.اندوژن‌ها در ترکیب با یک پروژستین نظیر مدروکسی پروژسترون استات نیز تأثیر بیشتری ندارد. البته، مطالعات مقدماتی دال بر این بوده است که تجویز عضلانی ۱۰۰mg تستوسترون آنانتات به طور هفتگی همراه با ۵۰۰mg لوونورژسترل روزانه و خوراکی موجب بروز آزوسپرمی در ۹۴٪ مردان شده است. رتینوئیک اسید در بلوغ اسپرم نقش مهمی‌دارد و بیضه حاوی یک ایزوفرم ویژه از آنزیم الکل دهیدروژناز است که رتینول را به رتینوئیک اسید تبدیل می کند اما هیچ مهار کننده‌ای تا به امروز برای این آنزیم پیدا نشده که سمی‌نباشد.

سیپروترون استات یک پروژستین فوق العاده قوی و یک آنتی آندروژن است که موجب اولیگوسپرمی‌می گردد ولی داروی ضدبارداری قابل اعتمادی نمی‌باشد.

در حال حاضر، هورمون های هیپوفیزی و آنالوگ های قوی آنتاگونیست GnRH، مورد توجه خاصی قرار گرفته‌اند. نشان داده شده است که یک آنتاگونیست GnRH به همراه تستوسترون، آزوسپرمی‌قابل برگشت در پریمات‌ها (غیر از انسان) ایجاد نموده است.

گوسیپول (gossypol)

آزمون‌های بالینی گسترده‌ای روی این مشتق پنبه‌دانه در کشور چین صورت گرفته است. این ترکیب باعث تخریب سلول های اپیتلیالی منی‌ساز گردیده ولی فعالیت درون‌ریز بیضه را تغییر نمی‌هد.

در تحقیقات انجام شده در چین، تعداد زیادی از مردان تحت درمان با دوز روزانه ۳۰mg گوسیپول یا گوسیپول استیک اسید برای ۲ ماه و متعاقب آن هفته‌ای ۶۰mg قرار گرفته‌اند. در این رژیم شمارش اسپرم ۹۹٪ مردان به زیر ۴ میلیون در میلی لیتر رسیده است. داده‌های ابتدایی نشان داده که بهبود (برگشت شمارش طبیعی اسپرم) بعد از قطع دارو، بیشتر در مردانی که شمارش اسپرم آنها به شدت پایین نیفتاده و کمتر از ۲ سال تحت درمان بوده‌اند، ایجاد می شود. هیپوکالمی مهمترین عارضه جانبی می باشد و می تواند منجر به فلج موقتی شود. گوسیپول به دلیل

1. Flutamide
2. Bicalutamide
3. Nilutamide
4. Enzalutamide

کارایی کم و سمیت زیاد، به عنوان کاندیدی برای جلوگیری از باروری مردان به کار نمی‌رود.

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
ESTROGENS	
Conjugated estrogens (equine)	Premarin
Diethylstilbestrol[2]	Generic, DES, Stilphostrol
Esterified estrogens	Cenestin, Enjuvia, Menest
Estradiol	Generic, Estrace, others
Estradiol cypionate in oil	Depo-Estradiol, others
Estradiol transdermal	Generic, Estraderm, Estrasorb, Estrogel, others
Estradiol valerate in oil	Generic, Delestrogen
Estropipate	Generic, Ogen
PROGESTINS	
Levonorgestrel	Generic, Plan B, others
Medroxyprogesterone acetate	Generic, Provera
Megestrol acetate	Generic, Megace
Norethindrone acetate	Generic, Aygestin
Progesterone	Generic, Prometrium, others
ANDROGENS & ANABOLIC STEROIDS	
Fluoxymesterone	Androxy
Methyltestosterone	Android, others
Nandrolone decanoate	Generic, Deca Durabolin, others
Oxandrolone	Generic, Oxandrin
Oxymetholone	Androl-50
Testosterone	Generic
Testosterone cypionate in oil	Generic, Depo-testosterone
Testosterone enanthate in oil	Generic, Delatestryl
Testosterone transdermal system	Androderm, AndroGel
Testosterone pellets	Testopel
ANTAGONISTS & INHIBITORS	
(See also Chapter 37)	
Abiraterone	Zytiga
Anastrozole	Generic, Arimidex
Bazedoxifene (in combination with conjugated equine estrogens)	Duavee
Bicalutamide	Generic, Casodex
Clomiphene	Generic, Clomid, Serophene, Milophene
Danazol	Generic, Danocrine
Dutasteride	Avodart
Enzalutamide	Xtandi
Exemestane	Generic, Aromasin
Finasteride	Generic, Propecia, Proscar
Flutamide	Generic, Eulexin
Fulvestrant	Faslodex
Letrozole	Generic, Femara
Mifepristone	Mifeprex, Korlym
Nilutamide	Nilandron
Raloxifene	Evista
Tamoxifen	Generic, Nolvadex
Toremifene	Fareston

[1]Oral contraceptives are listed in Table 40-3.
[2]Withdrawn in the United States.

منابع

Acconcia F et al: Palmitoylation-dependent estrogen receptor alpha membrane localization: Regulation by 17beta-estradiol. Mol Biol Cell 2005;16:231.

Anderson GL et al for the Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004:291:1701.

Bacopoulou F, Greydanus DE, Chrousos GP: Reproductive and contraceptive issues in chronically ill adolescents. Eur J Contracept Reprod Health Carez 2010;15:389.

Basaria S et al: Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med 2010;363:109.

Baulieu E-E: Contragestion and other clinical applications of RU 486, an antiprogesterone at the receptor. Science 1989;245:1351.

Bechlioulis A et al: Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1199.

Bhupathiraju SN et al: Exogenous hormone use: oral contraceptives, postmenopausal hormone therapy, and health outcomes in the Nurses' Health Study. Am J Pub Health 2016;106:1631.

Binkhorst L, et al: Augmentation of endoxifen exposure in tamoxifen-treated women following SSRI switch. Clin Pharmacokin 2016;55:259.

Böttner M, Thelen P, Jarry H: Estrogen receptor beta: Tissue distribution and the still largely enigmatic physiological function. J Steroid Biochem Mol Biol 2014;139:245.

Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M: Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. Am J Obstet Gynecol 2004;190(Suppl 4):S5.

Chlebowski RT et al: Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. JAMA 2010;304:1684.

Chrousos GP: Perspective: Stress and sex versus immunity and inflammation. Sci Signal 2010;3:pe36.

Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW: Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. Ann Intern Med 1998;129:229.

Coomarasamy A et al: A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. N Engl J Med 2015;373:2141.

Cui J, Shen Y, Li R: Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: From periphery to brain. Trends Mol Med 2013;19:197.

Cuzick J et al: SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group: Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: An updated meta-analysis of individual participant data. Lancet 2013;381:1827.

Diamanti-Kandarakis E et al: Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. Trends Endocrinol Metab 2007;18:280.

Finkelstein JS et al: Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. N Engl J Med 2013;369:1011.

Fuqua SAW, Schiff R: Mechanisms of action of selective estrogen receptor modulators and down regulators. UpToDate 2016; topic 762.

Gomes MPV, Deitcher SR: Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: A clinical review. Arch Intern Med 2004;164:1965.

Hall JM, McDonnell DP, Korach KS: Allosteric regulation of estrogen receptor structure, function, and co-activator recruitment by different estrogen response elements. Mol Endocrinol 2002;16:469.

Harman SM et al: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:724.

Imai Y et al: Nuclear receptors in bone physiology and diseases. Physiol Rev 2013;93:481.

Kalantaridou S, Chrousos GP: Monogenic disorders of puberty. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2481.

Kalantaridou S et al: Premature ovarian failure, endothelial dysfunction, and estrogen-progesterone replacement. Trends Endocrinol Metab 2006;17:101.

Kalantaridou SN et al: Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: Normalization with hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3907.

Kanaka-Gantenbein C et al: Assisted reproduction and its neuroendocrine impact on the offspring. Prog Brain Res 2010;182C:161.

Lidegaard Ø et al: Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med 2012;366:2257.

Livadas S, Chrousos GP: Control of the onset of puberty. Curr Opin Pediatr 2016;28:551.

Manson JE et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003;349:523.

Martin KA, Barbieri RL: Menopausal hormone therapy: Benefits and risks. UpToDate 2016.

McDonnell DP, Wardell SE: The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of ER modulators: Implications for new drug discovery in breast cancer. Curr Opin Pharmacol 2010;10:620.

Merke DP et al: Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med 2002;136:320.

Naka KK et al: Effect of the insulin sensitizers metformin and pioglitazone on endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized study. Fertil Steril 2011;95:203.

Nelson HD et al: Use of medication to reduce risk for primary breast cancer: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2013;158:604.

Paulmurugan R et al: In vitro and in vivo molecular imaging of estrogen receptor α and β homo- and heterodimerization: exploration of new modes of receptor regulation. Mol Endocrinol 2011;25:2029.

Price VH: Treatment of hair loss. N Engl J Med 1999;341:964.

Rossouw JE et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321.

Scher HI et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187.

Smith RE: A review of selective estrogen receptor modulators in national surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials. Semin Oncol 2003;30(Suppl 16):4.

Snyder PJ et al: Effect of testosterone replacement in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2670.

Stegeman BH et al: Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. Brit Med J 2013;347:f5298.

U.S. Preventive Services Task Force: Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women. Ann Intern Med 2005;142:855.

Wehrmacher WH, Messmore H: Women's Health Initiative is fundamentally flawed. Gend Med 2005;2:4.

Zandi PP et al: Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women. JAMA 2002;288:2123.

پاسخ مطالعهٔ موردی

بیمار باید تحت درمان با استرادیول جلدی روزانه (۱۰۰ میکروگرم در روز) همراه با پروژسترون طبیعی خوراکی (۲۰۰ mg در روز) در ۱۲ روز انتهایی سیکل ۲۸ روزه قرار گیرد. با این رژیم درمانی، علایم از بین خواهد رفت و خون‌ریزی رحمی ماهانه رخ خواهد داد. باید به این بیمار توصیه کرد تا به‌اندازه کافی ورزش کرده و میزان Ca و ویتامین D مصرفی‌اش را افزایش دهد تا استئوپروز وی درمان گردد.

فصل

۴۱

هورمون‌های لوزالمعده و داروهای ضددیابت

Martha S. Nolte Kennedy, MD & Umesh Masharani, ABBS, MRCF (UK)

مطالعهٔ موردی

یک مرد ۶۶ ساله قفقازی چاق جهت درمان دیابت خود به مرکز آکادمی مراجعه کرده است. بیماری وی ۱۰ سال پیش طی انجام آزمایش‌های معمول تشخیص داده شد. در ابتدا برای وی متفورمین تجویز شد اما با بدتر شدن روند کنترل قند خون بیمار، متفورمین قطع و انسولین درمانی شروع شد. بیمار ۵۰ واحد انسولین گلارژین و ۲۵ واحد انسولین آسپارتات (میانگین) قبل از غذا دریافت می‌کند. بیمار هیچ‌گاه آموزشی برای دیابت یا نحوه تغذیه ندیده است. او میزان قند خون خود را ۴ بار در روز چک می‌کند. بیمار نصف پاکت سیگار در طی روز مصرف می‌کند. در معاینه وزن ۱۳۵ کیلوگرم (MBI= ۳۹/۵)، فشار خون ۱۴۵/۷۱؛ و درجات خفیفی از نوروپاتی محیطی دارد. در آزمایشات بیمار میزان BbA1c برابر ۸/۱٪، آلبومین ادرار ۳۰۰۷ میلی‌گرم/ گرم کراتینین (طبیعی < ۳۰)، کراتینین سرم ۰/۸۶ mg/dL (۱/۲۴ - ۰/۶۱)، کلسترول تام ۱۲۸ mg/dL، و کلسترول LDL ‏۷۳ mg/dL (بیمار آتورواستاتین ۴۰ میلی‌گرم روزانه مصرف می‌کند) دارد. شما چگونه این بیمار را درمان می‌کنید؟

لوزالمعده درون‌ریز

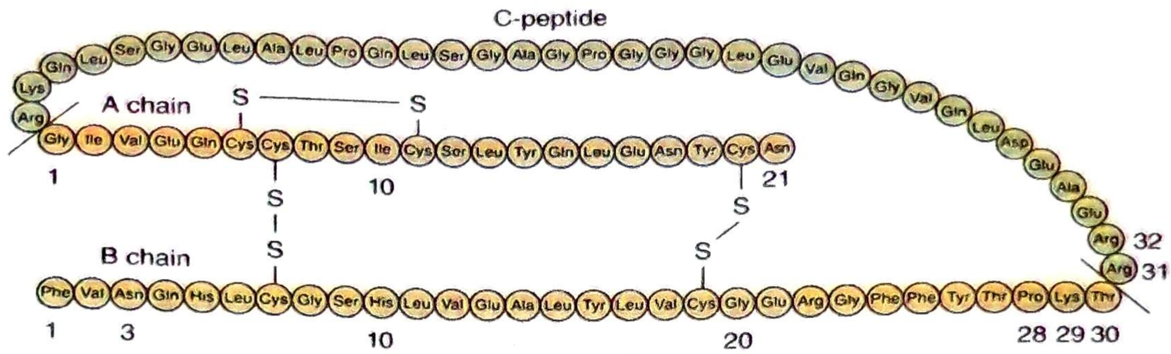
بخش درون‌ریز لوزالمعده افراد بالغ حدوداً حاوی یک میلیون جزیره لانگرهانس می‌باشد که در سراسر لوزالمعده پراکنده‌اند. در این جزایر، حداقل ۵ نوع سلول هورمون‌ساز شناخته شده است (جدول ۱-۴۱). هورمون‌های حاصل از اینها عبارتند از: انسولین، هورمون آنابولیک و ذخیره‌ای بدن؛ پلی‌پپتید آمیلوئید جزیره‌ای (amylin یا IAPP) که تعدیل‌کننده اشتها، تخلیه معده و ترشح انسولین و گلوکاگون است. گلوکاگون، عامل هیپرگلیسمی که منابع گلیکوژن را به حرکت درمی‌آورد؛ سوماتوستاتین، به عنوان یک وقفه‌دهنده عمومی سلول‌های ترشحی؛ و پپتید لوزالمعده، پروتئین کوچکی که فرایندهای گوارشی را از طریق مکانیسم هنوز ناشناخته است، تسهیل می‌سازد؛ و گرلین پپتیدی که رهایش هورمون رشد هیپوفیزی را افزایش می‌دهد.

انسولین

ساختمان شیمیایی

انسولین پروتئین کوچکی با وزن مولکولی ۵۸۰۸ است که حاوی ۵۱ اسید آمینه می‌باشد که در دو زنجیره (B و A) مرتب گردیده و با پل‌های دی‌سولفید به هم متصل شده‌اند؛ تفاوت‌هایی که در بین گونه‌ها در اسیدهای آمینه هر دو زنجیره وجود دارد. پروانسولین، یک مولکول پروتئینی تک‌زنجیری طویل است که در دستگاه گلژی سلول‌های بتا تغییراتی در آن صورت گرفته، در گرانول‌ها ذخیره می‌شود و در آنجا به انسولین و یک قطعه متصل باقی مانده به نام پپتید C از طریق خارج شدن چهار اسید آمینه هیدرولیز می‌شود (شکل ۱- ۴۱).

انسولین و پپتید C در مول‌های مساوی در پاسخ به کلیه محرک‌های ترشح انسولین، آزاد می‌شوند؛ مقدار ناچیزی پروانسولین اصلاح نشده یا به طور نسبی هیدرولیز شده نیز ترشح می‌شود. هر چند پروانسولین ممکن است قند خون را تا حدی کاهش دهد،



شکل ۱-۴۱. ساختار پروانسولین انسانی (پپتید C و زنجیره‌های A و B) انسولین. انسولین به صورت زنجیره‌های پپتیدی هاشور خورده (نارنجی) B و A نشان داده شده است. تفاوت‌های بین گونه‌ها در زنجیره‌های A و B و تغییرات آمینواسیدی آنالوگ‌های انسولین سریع‌الاثر (آسپارتات، لیسپرو و گلولیزین) و آنالوگ‌های طولانی‌اثر انسولین (گلارژین و دتمیر) در متن آورده شده است.

جدول ۱-۴۱. سلول‌های جزایر پانکراس و فرآورده‌های ترشحی آنها.

نوع سلول	درصد تقریبی از توده پانکراس	محصولات ترشحی
(آلفا) سلول A	۲۰	گلوکاگون، پروگلوکاگون
(بتا) سلول B	۷۵	انسولین، پپتید C، پروانسولین، آمیلین
(دلتا) سلول D	۵-۳	سوماتواستاتین
سلول اپسیلون	<۱	گرلین

۱) در لبول‌های غنی از پلی‌پپتید پانکراس مربوط به بالغین که در قسمت خلفی سرپانکراس انسان قرار دارد، سلول‌های گلوکاگون به مقدار جزیی مجود است (کمتر از ۰/۵٪) و سلول‌های F تا ۸۰٪ سلول‌ها را شامل می‌شوند.

کارکرد فیزیولوژیک پپتید C هنوز ناشناخته است. گرانول‌های موجود در سلول B، انسولین را به شکل بلورهایی حاوی ۲ اتم روی و ۶ مولکول انسولین ذخیره می‌کنند. تمامی لوزالمعده انسان حاوی حداکثر 8mg انسولین، یا حدوداً ۲۰۰ واحد بیولوژیک انسولین می‌باشد. در ابتدا واحد انسولین را براساس فعالیت هیپوگلیسمی انسولین در خرگوش اندازه‌گیری می‌کردند. با بهبود تکنیک خالص‌سازی، امروزه واحد انسولین براساس وزن اندازه‌گیری می‌شود و استانداردهای کنونی در روش‌های اندازه‌گیری ۲۸ واحد در هر میلی‌گرم می‌باشد.

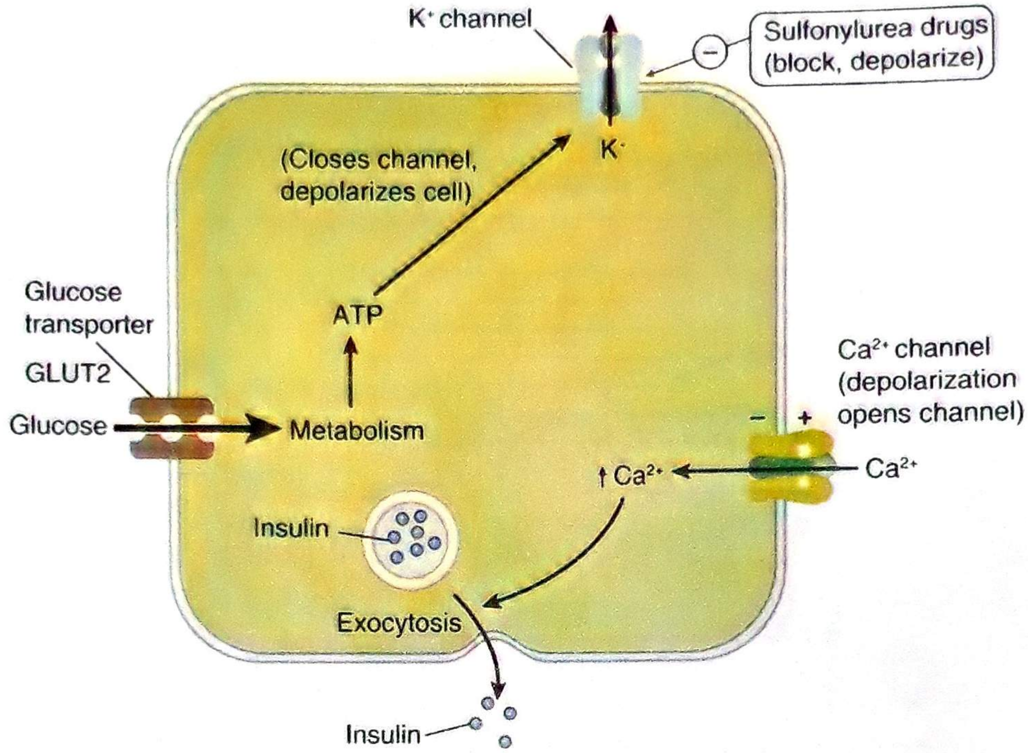
ترشح انسولین

انسولین از سلول‌های B لوزالمعده با سرعت پایه کم و با استعداد ترشح زیاد به محرک‌های گوناگون بالاخص گلوکز آزاد می‌گردد. سایر محرک‌های ترشح انسولین نظیر قندهای دیگر (مانوز)، اسیدهای آمینه خاصی (به ویژه اسیدهای آمینه گلوکونئوژن مانند لوسین، آرژینین)، هورمون‌های نظیر پلی‌پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP-1)، پلی‌پپتید انسولینوتروپیک وابسته به انسولین (GIP)، گلوکاگون، کوله‌سیستوکینین و غلظت بالای اسیدهای چرب و فعالیت β آدرنرژیک سمپاتیک قابل ذکر می‌باشد. داروهای تحریک‌کننده شامل سولفونیل اوره، مگلیتیناید و ناتگلینید، ایزوپروترنول و استیل کولین است. پیغام‌های مهارکننده عبارتند از خود انسولین، سوماتواستاتین، لپتین، فعالیت α آدرنرژیک سمپاتیک، بالا بودن مزمن گلوکوز و غلظت کم اسیدهای چرب. داروهای مهاری شامل دیازوکساید، فنی‌توئین، وین‌بلاستین و کلشی‌سین است.

یکی از مکانیسم‌های چگونگی ترشح انسولین در پاسخ به محرک‌ها در شکل ۲-۴۱ به نمایش درآمده است. همان طور که در شکل نشان داده شده است، هیپرگلیسمی منجر به افزایش سطح داخل سلولی ATP می‌گردد که موجب بسته شدن کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP می‌شود. کاهش خروج پتاسیم از میان این کانال‌ها، منجر به دپولاریزاسیون سلول B و باز شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌شود، افزایش کلسیم داخل سلولی، منجر به شروع ترشح هورمون می‌شود. گروه دارویی محرک ترشح انسولین (سولفونیل اوره‌ها، مگلیتینیدها، و D- فنیل آلانین)، در قسمتی از این مکانیسم تأثیر می‌گذارد.

تجزیه انسولین

کبد و کلیه دو عضو مهمی هستند که انسولین موجود در گردش خون را خارج می‌سازند. کبد حدوداً ۶۰٪ از انسولین را که لوزالمعده ترشح می‌کند، خارج می‌سازد و این عمل به علت موقعیت کبد به عنوان آخرین دریافت‌کننده خون ورید باب است. ۳۵ تا ۴۰٪



شکل ۲-۴۱. یک مدل کنترل ترشح انسولین از سلول B لوزالمعده توسط گلوکز و داروهای سولفونیل اوره. در سلول‌های در حال استراحت و با مقدار طبیعی (پایین) ATP، پتاسیم براساس گرادیان غلظتی از طریق دریچه‌های وابسته به ATP، از سلول خارج می‌شود (ATP کانال‌ها را می‌بندد) و پتانسیل داخل سلولی را در حالت پلاریزه کامل (در حد منفی) حفظ می‌کند. ترشح انسولین در حداقل خون قرار دارد. اگر غلظت گلوکز افزایش یابد، تولید ATP بیشتر شده و با مسدود شدن کانال پتاسیم، سلول دپولاریزه می‌شود. همانند بافت‌های عضلانی و عصبی، کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در پاسخ به دپولاریزاسیون باز می‌شوند و کلسیم بیشتری به داخل سلول می‌آید. افزایش کلسیم داخل سلولی، منجر به افزایش ترشح انسولین می‌گردد. داروهای محرک ترشح انسولین یا بستن کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP، موجب دپولاریزاسیون غشا و افزایش آزادسازی انسولین با همین مکانیسم می‌شوند.

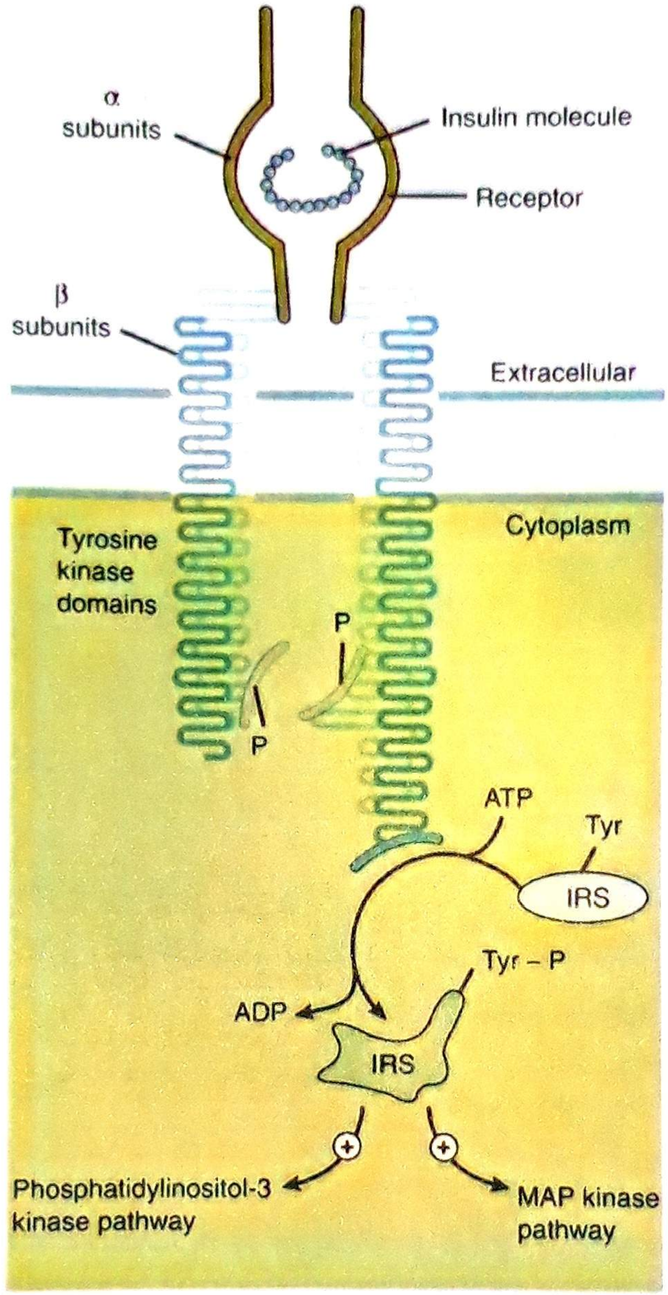
هورمون انسولین نیز از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود. معهذا، در بیماران دیابتی که انسولین تزریقی از طریق زیرجلدی دریافت می‌کنند، این نسبت معکوس می‌باشد؛ ۶۰٪ انسولین به وسیله کلیه دفع می‌گردد و کبد بیش از ۳۰ تا ۴۰٪ انسولین را خارج نمی‌کند. نیمه عمر انسولین موجود در گردش خون ۳ تا ۵ دقیقه می‌باشد.

انسولین موجود در گردش خون

غلظت پایه انسولین در افراد سالم ۵ تا ۱۵ میکرو واحد بر میلی‌لیتر (۳۰ تا ۹۰ پیکومول بر لیتر) است و در جریان هضم غذا، حداکثر به میزان ۶۰ تا ۹۰ میکرو واحد بر میلی‌لیتر (۳۶۰ تا ۵۴۰ پیکومول بر لیتر) افزایش می‌یابد.

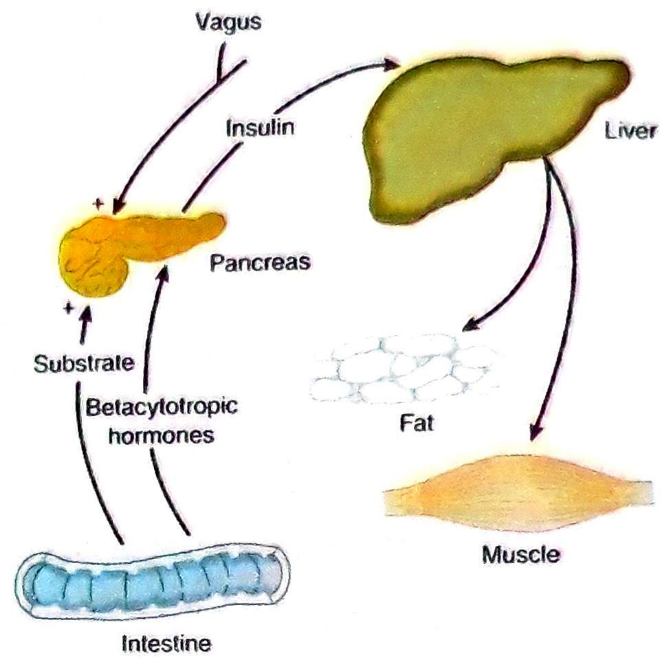
گیرنده انسولین

هنگامی که انسولین وارد گردش خون می‌شود، به بافت منتشر شده و توسط گیرنده‌های اختصاصی که روی غشاء اکثر بافت‌ها وجود دارند جذب می‌شود. با این حال، پاسخ‌های بیولوژیک نسبت به این کمپلکس‌های گیرنده — انسولین تنها در معدودی از بافت‌های هدف اصلی تنظیم‌کنندهٔ متابولیسم انرژی مثل کبد، عضلات و بافت چربی شناسایی شده است. گیرنده‌ها با تمایل شدید و به طور اختصاصی به انسولین در حد پیکومولار می‌پیوندند. گیرنده انسولین از دو هترودیمر یا اتصال کووالان تشکیل شده که هر کدام از یک زیرواحد آلفا که کاملاً خارج سلولی و جایگاه شناخت سلول است و یک زیرواحد بتا که از عرض غشا عبور می‌نماید (شکل ۳-۴۱) تشکیل می‌گردد. زیرواحد بتا حاوی یک تیروزین کیناز است و زمانی که انسولین به زیر واحد آلفا در بیرون سطح سلول متصل می‌شود، فعالیت گیرنده از طریق یک تغییر ساختمانی تحریک می‌شود که حلقه‌های کاتالیتیک زیرواحدهای بتای متقابل را به هم نزدیک‌تر می‌کند و بدین ترتیب فسفریلاسیون ریشه‌های تیروزین بر روی زیرواحد B و فعالیت تیروزین کیناز را به طور مستقیم از طریق پروتئین‌های سیتوپلاسمی تسهیل می‌نماید.



شکل ۳-۴۱. طرح نمادین هترودیمر گیرنده انسولین در وضعیت فعال شده، IRS= سوبسترای گیرنده انسولین، tyr= تیروزین، P= فسفات، MAP= پروتئین فعال‌کننده میتوژن.

نخستین پروتئین‌هایی که توسط تیروزین کیناز این گیرنده باید فسفریله شوند، عبارتند از پروتئین‌های لنگری، سوبسترای گیرنده انسولین (IRS). پس از فسفریلاسیون تیروزین در چندین جایگاه مهم، IRS-1 و IRS-2 به کینازهای دیگری (که نقش در متابولیسم انرژی دارند) متصل شده و آنها را فعال می‌کنند (از همه مهمتر فسفاتیدیل اینوزیتول –۳– کیناز) که فسفریلاسیون‌های بیشتری را ایجاد می‌کنند و یا یک راه میتوژنیک را تحریک کنند و به یک پروتئین میانی مثل پروتئین شماره ۲ متصل شونده به گیرنده فاکتور رشد اتصال می‌یابند که سیگنال انسولین را به فاکتور آزادکننده نوکلئوتید گوانین ترجمه می‌کند که در نهایت پروتئین RAS متصل شونده به GTP و سیستم پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) را فعال می‌نماید. تیروزین کینازهای فسفریله- IRS دارای ویژگی اتصال با مولکول‌های دیگر براساس ۴ تا ۵ توالی آمینواسیدی اطراف خود هستند که حوزه‌های اختصاصی هومولوژی Src2 (SH2) را بر روی پروتئین دیگر شناسایی می‌کنند. این فسفریلاسیون‌های شبکه‌ای در درون سلول مشخص کننده پیغام ثانوی انسولین هستند و موجب اثرات مشخص کننده پیغام ثانوی انسولین هستند و موجب اثرات متعددی شامل جابه‌جایی



شکل ۴-۴۱. انسولین سنتز گلیکوژن، تری گلیسریدها و پروتئین (از مواد مغذی در گردش خون) و ذخیره‌سازی آنها را در بافت‌های هدف اصلی (کبد، چربی، عضله) افزایش می‌دهد. آزاد شدن انسولین از لوزالمعده با افزایش گلوکز، اینکرتین‌ها، تحریک واگ و عوامل دیگر تحریک می‌شود (به متن مراجعه کنید).

ناقلین گلوکز (بخصوص GLUT-4، جدول ۲-۴۱) به غشای سلولی و در نتیجه افزایش برداشت گلوکز، فعالیت گلیکوژن سنتاز و افزایش تشکیل گلیکوژن، آثار متعدد بر روی سنتز پروتئین و لیپولیز و لیپوژنز، و فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری که موجب سنتز DNA و رشد و تقسیم سلولی می‌گردند می‌باشند.

عوامل گوناگون هورمونی (مانند گلوکوکورتیکوئیدها) میل ترکیبی گیرنده انسولین به انسولین را کاهش می‌دهند و مقادیر بیش از حد هورمون رشد این میل ترکیبی راااندکی افزایش می‌دهد. فسفریلاسیون منحرف سرین و ترئونین زیرواحدهای بنای گیرنده انسولین یا مولکول‌های IRS ممکن است موجب مقاومت به انسولین و تنظیم کاهشی عملکردی گیرنده گردد.

تأثیرات انسولین بر روی سلول‌های هدف

انسولین ذخیره چربی و گلوکز (دو منبع انرژی) را در سلول‌های هدف تخصص‌یافته (شکل ۴-۴۱) افزایش می‌دهد و در رشد سلولی و عملکرد متابولیک در بسیاری از بافت‌ها مؤثر می‌باشد (جدول ۳-۴۱).

■ گلوکاگون

ساختمان شیمیایی و متابولیسم

گلوکاگون در سلول‌های آلفای جزایر لانگرهانس لوزالمعده سنتز می‌شود (جدول ۱-۴۱). گلوکاگون یک پپتید یکسان در کلیه پستانداران است که حاوی یک زنجیر منفرد با ۲۹ اسید آمینه و وزن مولکولی ۳۴۸۵ می‌باشد. شکستن پروتئولیتیک انتخابی، ماده پیش‌ساز گلوکاگون را که مولکول بزرگی با وزن مولکولی ۱۸۰۰۰ است، به گلوکاگون تبدیل می‌کند. یکی از مواد واسطه‌ی پیشاز حاوی یک پپتید با ۶۹ اسید آمینه به نام **گلی‌سنتین** است که حاوی گلوکاگون و دو پپتید در طرفین آن می‌باشد.

گلوکاگون به طور وسیعی در کبد و کلیه و همچنین در پلاسما و محل‌های گیرنده بافتی تجزیه می‌شود. نیمه عمر آن در پلاسما ۳ تا ۶ دقیقه می‌باشد که مشابه انسولین است.

اثرات فارماکولوژیک گلوکاگون

الف) اثرات متابولیک گلوکاگون

۶ اسید آمینه نخست انتهای آمینی مولکول گلوکاگون به گیرنده‌های وصل به پروتئین Gs اختصاصی سلول‌های کبدی متصل می‌شوند. این امر منجر به افزایش تولید cAMP می‌شود که موجب تسهیل کاتابولیسم گلیکوژن ذخیره و افزایش گلوکونئوژنز و کتوژنز می‌شود. نتیجه فارماکولوژی فوری انفوزیون گلوکاگون، بالا بردن غلظت گلوکز خون از منبع گلیکوژن کبدی ذخیره شده می‌باشد. گلوکاگون احتمالاً به علت فقدان گیرنده‌های گلوکاگون در سلول‌های عضلانی، هیچگونه اثری بر روی گلیکوژن عضلانی ندارد. مقادیر فارماکولوژیک گلوکاگون باعث آزادسازی انسولین از سلول‌های B سالم لوزالمعده، کاتکول‌آمین‌ها از فئوکروموسیتوما و کلسی‌تونین از سلول‌های کارسینوم مدولاری می‌شود.

ب) آثار قلبی

گلوکاگون بر روی قلب دارای اثر قوی اینوتروپ و کرونوتروپ، به واسطه مکانیسم cAMP که در بالا شرح داده شد می‌باشد. بنابراین، اثری بسیار شبیه به آگونیست‌های گیرنده‌ی بتاآدرنرژیک بدون احتیاج به عملکرد گیرنده‌های بتا، ایجاد می‌کند.

پ) اثر بر روی عضلات صاف

مقادیر بالای گلوکاگون موجب شل شدن شدید روده می‌شود. برخلاف اثرات پپتیدی بالا، این اثر در روده ممکن است به علت مکانیسم‌های دیگری به جز فعالیت آدنیلیل سیکلاز باشد.

جدول ۲-۴۱. ناقل‌های گلوکز

ناقل	بافت	K_m گلوکز (mmol/L)	عملکرد
GLUT1	همهٔ بافتها، بخصوص گلبول‌های قرمز، مغز	۲-۱	جذب پایه‌ای گلوکز؛ انتقال از سد خونی - مغزی
GLUT2	سلول‌های B در لوزالمعده؛ کبد، کلیه، روده	۲۰-۱۵	تنظیم آزادسازی انسولین، سایر جنبه‌های هومئوستازی گلوکز
GLUT3	مغز، جفت	کمتر از ۱	جذب به درون نورون‌ها، سایر بافت‌ها
GLUT4	عضله، بافت چربی	در حدود ۵	جذب گلوکز با واسطهٔ انسولین
GLUT5	روده، کلیه	۲-۱	جذب فروکتوز

جدول ۳-۴۱. اثرات درون ریز انسولین.

اثر بر روی کبد:
معکوس کردن اثرات کاتابولیک کمبود انسولین
مهار گلیکوژنولیز
مهار تبدیل اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه به کتواسیدها
مهار تبدیل اسیدهای آمینه به گلوکز
اثر آنابولیک
پیشبرد ذخیره گلوکز به صورت گلیکوژن (تحریک گلوکوکیناز و گلیکوژن سنتاز، مهار فسفوریلاز)
افزایش سنتز تری گلیسرید و VLDL
اثر بروی عضله:
افزایش سنتز پروتئین
افزایش نقل و انتقال اسید آمینه
افزایش سنتز پروتئین ریبوزومی
افزایش سنتز گلیکوژن
افزایش نقل و انتقال گلوکز
تحریک گلیکوژن سنتاز و مهار فسفوریلاز
اثر بر روی بافت چربی:
افزایش ذخیره‌سازی تری‌گلیسرید
تحریک لیپوپروتئین لیپاز برای هیدرولیز تری گلیسریدها از لیپوپروتئین‌ها
انتقال گلوکز به سلول‌ها و فراهم آوردن گلیسرول فسفات جهت استریفیه کردن اسیدهای چرب تأمین شده توسط انتقال لیپوپروتئین
مهار لیپاز داخل سلول توسط انسولین

مصارف بالینی

الف) هیپوگلیسمی شدید

استفاده عمده گلوکاگون در درمان اورژانس واکنش‌های هیپوگلیسمی شدید در بیماران نوع ۱ است که بیهوشی در آنها مانع تغذیه از راه دهان می‌شود و امکان تزریق وریدی گلوکز نیز وجود ندارد. در حال حاضر، گلوکاگون نوترکیب به صورت ویال‌های تزریقی ۱ میلی‌گرمی برای مصارف تزریقی (IV, IM, SC) در دسترس است (Glucagon Emergency Kit).

ب) تشخیص بیماری‌های درون‌ریز

در چندین آزمون بالینی، از گلوکاگون برای تشخیص اختلالات درون‌ریز استفاده می‌شود. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ تست استاندارد ذخیره ترشحی سلول B لوزالمعده یا تزریق یک میلی‌گرم گلوکاگون بولوس در ورید، انجام می‌شود. چون بیماران درمان شده با انسولین آنتی‌بادی‌های ضدانسولین ایجاد می‌کنند که مانع تخمین انسولین از طریق رادیوایمونواسی می‌شود، برای روشن ساختن میزان ترشح سلول B، اندازه‌گیری پپتید C انجام می‌شود.

پ) مسمومیت با مسدودکننده‌های گیرندهٔ بتا

گلوکاگون به علت توانایی در افزایش تولید cAMP در قلب، بعضی اوقات برای خنثی کردن اثرات قلبی ناشی از مصرف بیش از حد داروهای مسدودکننده بتا به کار گرفته می‌شود. معهذا مصارف بالینی مفید در درمان نارسایی قلبی ندارد.

ت) رادیولوژی روده

گلوکاگون به علت توانایی شل کردن روده‌ها به طور وسیعی در رادیولوژی جهت کمک به مشاهده روده‌ها به کار می‌رود.

عوارض جانبی

تهوع گذرا و گاهی همراه با استفراغ ممکن است با تجویز گلوکاگون ایجاد شود. اینها معمولاً خفیف بوده و گلوکاگون نسبتاً بدون عوارض جانبی جدی تلقی می‌گردد. این دارو نباید در بیماران مبتلا به فئوکروموسیتوما به کار رود.

دیابت شیرین

دیابت شیرین به معنی افزایش سطح گلوکز خون در نتیجه فقدان یا ترشح ناکافی انسولین لوزالمعده با یا بدون اختلال همزمان عملکرد انسولین است. وضعیت‌های بیماری زمینه‌ساز تشخیص دیابت

شیرین امروزه به چهار گروه تقسیم می‌شوند: **نوع ۱، نوع ۲، غیره دیابت شیرین حاملگی**.

دیابت شیرین نوع ۱

شاه علامت دیابت نوع ۱ تخریب انتخابی سلول B(β) و کمبود *شدید* یا *مطلق* انسولین است. دیابت نوع ۱ به دیابت با علت ایمنی (نوع Ia) و ایدیوپاتیک (نوع Ib) تقسیم می‌شود. شکل ایمنی شایع‌ترین شکل از دیابت نوع ۱ است. اگرچه اغلب بیماران در هنگام تشخیص کمتر از ۳۰ سال دارند، اما شروع آن در هر سنتی ممکن است. دیابت نوع ۱ در تمام گروه‌های نژادی یافت می‌شود، اما میزان بروز آن در افراد اروپای شمالی و ساردنیا از همه بیشتر است. به نظر می‌رسد که استعداد به این بیماری با ژنتیک چندعاملی پیوند دارد، اما فقط ۱۵-۱۰٪ از بیماران دارای سابقهٔ خانوادگی مثبت می‌باشند. اغلب بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در زمان تشخیص حداقل یک آنتی‌بادی در گردش علیه گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز ۶۵ (GAD 65) اتو آنتی‌بادی انسولین، تیروزین فسفاتاز IA2 (ICA 512)، و انتقال‌دهنده‌ی روی ۸ (ZnT8) دارند. این آنتی‌بادی‌ها تشخیص دیابت نوع ۱a را راحت‌تر می‌کنند و همچنین می‌توانند برای غربالگری اعضای خانواده در معرفی ابتلا به بیماری به کار گرفته شوند.

اغلب بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ که تظاهر علایم بالینی حاد دارند، بخش اعظمی از سلول‌های بتای خود را از دست می‌دهند و درمان با انسولین برای کنترل سطح گلوکز و جلوگیری از کتوز در آنها ضروری است. بعضی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱، پروسهٔ خودایمنی کم‌شدت‌تری دارند و در ابتدا عملکرد سلول‌های بتای کافی را دارند تا از کتواسیدوز جلوگیری شود. اینها می‌توانند در ابتدا با داروهای پایین‌آورنده‌های قند خون خوراکی درمان شوند ولی بعد از کاهش عملکرد سلول‌های بتای آنها به انسولین نیاز پیدا می‌کنند. مطالعات آنتی‌بادی روی ساکنان اروپای شمالی نشان می‌دهند که تا ۱۵-۱۰٪ بیماران مبتلا به «نوع ۲» ممکن است در حقیقت مبتلا به این شکل خفیف‌تر دیابت نوع ۱ باشند (دیابت نهفته‌ی خود ایمن بزرگسالی؛ LADA).

دیابت شیرین نوع ۲

دیابت شیرین نوع ۲ گروهی ناهمگن از شرایطی است که با مقاومت بافتی در برابر عملکرد انسولین به همراه نقص نسبی ترشح انسولین مشخص می‌شود. هر فرد بیمار ممکن است مقاومت بیشتر یا کمبود بیشتر سلول‌های بتا داشته باشد که این اختلالات ممکن است خفیف یا شدید باشد. اگرچه میزان انسولین‌اندوژن موجود در گردش خون برای جلوگیری از کتواسیدوز کافی است، اما برای پیشگیری از هیپرگلیسمی کافی نیست. بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در ابتدا با رژیم غذایی، ورزش و داروهای پایین آورنده قند خون یا داروهای غیرانسولینی درمان می‌شوند. بعضی از بیماران نارسایی پیشرونده سلول‌های بتا خواهند داشت و ممکن است نیاز به انسولین تزریقی پیدا کنند.

انواع مشخص دیگر دیابت شیرین

نامگذاری «دیگر» به چندین علت دیگر مشخص افزایش گلوکز خون اطلاق می‌گردد: پانکراتکتومی، پانکراتیت، بیماری‌های غیر لوزالمعده‌ای، درمان دارویی و غیره. برای یک فهرست کامل و همراه با جزئیات، به Expert Committee, 2003 مراجعه شود.

دیابت شیرین حاملگی

دیابت حاملگی (GDM) به صورت هرگونه ناهنجاری در سطوح گلوکز تعریف می‌شود که برای اولین بار در طی حاملگی کشف گردد. دیابت حاملگی تقریباً در ۷٪ از تمام حاملگی‌ها در ایالات متحده تشخیص داده می‌شود. در طی حاملگی، جفت و هورمون‌های جفتی مقاومت به انسولین ایجاد می‌کنند که در سه ماهه آخر از همه برجسته‌تر است. پیشنهاد شده که بررسی خطر دیابت در اولین ویزیت حاملگی شروع شود. افراد پرخطر باید بلافاصله غربالگری شوند. در زنان کم خطر ممکن است این غربالگری تا هفته ۲۴ تا ۲۸ حاملگی به تعویق بیفتد.

یافته‌های آزمایشگاهی

الف) گلوکز پلاسما یا سرم

سطح گلوکز پلاسما ۱۲۶ mg/dL (۷ میلی‌مول در لیتر) یا بالاتر که بعد از حداقل ۸ ساعت ناشتا بودن، برای دیابت شیرین تشخیصی است (جدول ۴- ۴۱). سطح گلوکز پلاسما در حالت ناشتا در حد ۱۲۵ mg/dL -۱۰۰ (۶/۹- ۵/۶ میلی مول در لیتر) با افزایش خطر برای ابتلا به دیابت شیرین مرتبط است (عدم تحمل گلوکز ناشتا).

اگر سطح گلوکز پلاسما در حالت ناشتا کمتر از ۱۲۶mg/dL (۷ میلی‌مول در لیتر) باشد ولی مشکوک به ابتلا به دیابت شیرین باشیم، آزمایش تحمل گلوکز خوراکی استاندارد انجام می‌شود (جدول ۴- ۴۱). بیماران باید از نیمه شب قبل از روز آزمایش چیزی نخورند. در صبح روز آزمایش، به افراد بزرگسال ۷۵ گرم گلوکز در ۳۰۰ میلی‌لیتر آب داده می‌شود، به کودکان ۱/۷۵ گرم گلوکز به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن ایده‌آل نشان داده می‌شود. این مقدار گلوکز باید در عرض ۵ دقیقه مصرف شود. نمونه خون برای ارزیابی

جدول ۴-۴۱. شاخص‌های تشخیصی دیابت

	تحمل طبیعی گلوکز، (mmol/L) mg/dL	پیش از دیابت	دیابت شیرین [۲]
گلوکز ناشتا mg/dL (mmol/L)	>۱۰۰(۵/۶)	۱۰۰-۱۲۵(۵/۶- ۶/۹) (گلوکز ناشتای مختل)	≥۱۲۶ (۷/۰)
گلوکز بعد از دو ساعت[۱] (mmol/L) mg/dL	>۱۴۰(۷/۸)	≥۱۴۰ -۱۹۹ (۷/۸ -۱۱/۰) (تحمل گلوکز مختل)	≥۲۰۰ (۱۱/۱)
HbA1c (٪) (شاخص ADA)	>۵/۷	۵/۷ -۶/۴	≥۶/۵

۱- ۷۵ گرم گلوکز حل شده در ۳۰۰ میلی‌لیتر آب به بیمار بعد از یک شب ناشتا بودن داده می‌شود. بیمار باید حداقل ۲۰۰-۱۵۰ گرم کربوهیدرات روزانه به مدت ۳ روز قبل از انجام آزمایش مصرف کرده باشد.

۲- قند خون ناشتا ≤۱۲۶ mg/dL (۷/۰ mmol) یا ٪۶/۵≤HbA1c برای دیابت تشخیصی هستند البته باید با تکرار آزمایش تشخیص تأیید شود. علایم و سطح گلوکز تصادفی >۲۰۰ mg/dL (۱۱/۱mmol/L) تشخیصی هستند و نیازی به انجام آزمایشات تکمیلی نیست.

سطح گلوکز پلاسما در دقیقه‌های ۰ و ۱۲۰ بعد از مصرف گلوکز جمع‌آوری می‌شود. نتیجه آزمایش تحمل گلوکز خوراکی طبیعی تلقی خواهد شد اگر سطح گلوکز پلاسمای وریدی در حالت ناشتا کمتر از ۱۰۰mg/dL (۵/۶mmol/L) و سطح گلوکز ۲ ساعت بعد از مصرف گلوکز پایین‌تر از ۱۴۰mg/dL (۷/۸ میلی‌مول در لیتر) باشد. گلوکز ناشتای برابر با ۱۲۶mg/dL (۷mmol/L) یا بالاتر یا سطح گلوکز ۲ ساعت بعد از مصرف گلوکز بالاتر از ۲۰۰mg/dL (۱۱/۱mmol/L) برای دیابت ملیتوس تشخیصی است. بیماران با سطح گلوکز ۲ ساعت بعد ۱۹۹ mg/dL -۱۴۰ (۱۱/۱mmol/L- ۷/۸) تست تحمل گلوکز مختل دارند.

ب) اندازه‌گیری هموگلوبین A1C

زمانی که سطح گلوکز پلاسما در محدوده طبیعی قرار دارد، حدود ۴-۶٪ هموگلوبین A، یک یا دو والین در انتهای N زنجیره‌های β خود دارند که به طور برگشت‌ناپذیری به وسیله گلوکز، گلی-که شده‌اند - که به عنوان هموگلوبین A1c (HbA1c) شناخته می‌شود: در بیماران دیابتی که هیپرگلیسمی مزمن دارند، میزان HbA1c به شکل غیرطبیعی بالاست. از آنجا که سلول‌های قرمز طول عمر برابر با ۱۲۰ روز دارند، میزان هموگلوبین A1c بیانگر سطح گلوکز پلاسما در طی ۱۲-۸ هفته قبل است. در بیمارانی که سطح گلوکزشان را کنترل می‌کنند، اندازه‌گیری HbA1c یک تست با ارزش برای نشان دادن صحت کنترل قند خون بیمار است. در بیمارانی که سطح گلوکز خون‌شان را کنترل نمی‌کنند، اندازه‌گیری HbA1c برای تنظیم درمان آنها ضروری است. هموگلوبین A1c می‌تواند برای تشخیص دیابت شیرین به کار رود. سطح HbA1c برابر یا بیشتر از ٪۶/۵ که در آزمایش‌های متوالی تأیید شود، برای دیابت شیرین تشخیصی است. سطوح کمتر از ٪۵/۷ طبیعی است و بیماران با سطوح HbA1c در محدوده ٪۶/۴- ٪۵/۷ در معرض خطر ابتلا به دیابت خواهند بود (جدول ۴- ۴۱).

ج) کتون‌های خون یا ادرار

اندازه‌گیری کیفی اجسام کتونی به وسیله تست پروساید (Acetest یا Ketostix) انجام می‌شود. اگرچه این تست‌ها اسید بتا هیدروکسی بوتیریک را تشخیص نمی‌دهند، که فاقد یک گروه کتونی است، تخمین نیمه کمی کتون اوری که از این تست‌ها به دست می‌آید، برای اهداف بالینی کفایت می‌کند. امروز اغلب آزمایشگاه‌ها میزان اسید بتا - هیدروکسی بوتیریک رااندازه‌گیری می‌کنند که مقادیراندازه‌گیری آن برای بیمارانی که سطح اسید بتا - هیدروکسی بوتیریک خود را در نمونه‌های گلوکز مویرگی‌اندازه می‌گیرند، موجود است (Precision Xtra; Nova Max Plug). سطح اسید بتا - هیدروکسی بوتیریک بالاتر از ۰/۶mmd/L نیازمند ارزیابی بیشتر است. در سطوح بالاتر از ۰/۳ mmd/L که برابر با کتون‌های ادراری خیلی بزرگ است، نیاز به بستری بیمار است.

د) نظارت بیمار بر سطح گلوکز

اندازه‌گیری گلوکز خون مویرگی که به وسیله خود بیماران انجام می‌شود، بیماران سرپایی، بسیار مفید و کاربردی است.

در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ که باید خیلی جدی و سخت سطح گلوکز خونشان کنترل شود، این نوع‌اندازه‌گیری‌ها ضروری است. مطالعات زیادی روش‌های مختلف‌اندازه‌گیری به این روش را بررسی کرده‌اند و دستگاه‌های متنوعی برای‌اندازه‌گیری گلوکز خون مویرگی در دسترس است. همه این دستگاه‌ها و روش‌ها دقیق هستند، اما در سرعت‌اندازه‌گیری، سهولت استفاده، میزان نمونه خونی که لازم است، قابلیت گزارش‌دهی، و قیمت متفاوت هستند.

بعضی از این دستگاه‌ها طوری طراحی شده‌اند که به پمپ انسولین وصل می‌شوند. همچنین تعدادی سیستم‌های مانیتور پیوسته سطح گلوکز خون (CGM) نیز طراحی شده‌اند که برای استفاده بالینی در دسترس هستند. این سیستم‌ها از یک حسگر زیر پوستی استفاده می‌کنند که غلظت گلوکز را در مایع میان بافتی برای مدت ۷-۳ روزاندازه‌گیری می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که بیماران بزرگسالی که از این سیستم‌های CGM استفاده می‌کنند، میزان کنترل‌شان بر روی سطح گلوکز خون‌شان افزایش یافته، بدون آنکه موجب افزایش خطر هیپوگلیسمی شود. تمایل زیاد به استفاده از سیستم‌های CGM برای آزاد کردن خودکار گلوکز از طریق پمپ‌های انسولینی زیر پوستی وجود دارد. اولین سیستم پانکراس مصنوعی به تأیید FDA دیده است و در سال ۲۰۱۷ در دسترس خواهد بود. با این سیستم، دستگاه‌های خوانش مانیتور پیوسته سطح گلوکز، به طور خودکار دوز پایه انسولین را به وسیله پمپ انسولین تنظیم می‌کنند.

■ داروهای هیپرگلیسمی

فرآورده‌های انسولین

انسولین انسانی به دو گروه انسولین رگولار (R) و انسولین NPH[1] تقسیم می‌شود. همچنین ۶ آنالوگ برای انسولین انسانی وجود دارد. ۳ نوع آنالوگ سریع اثر هستند که شامل انسولین lispro، انسولین aspert و انسولین glulisine می‌باشند. ۳ نوع آنالوگ دیگر طولانی اثر هستند که شامل انسولین glargine، انسولین detemir و انسولین degludec می‌باشند. انسولین‌هایی حیوانی در امریکا در دسترس نیستند. فرآورده‌های خوکی و گاوی هنوز در سایر نقاط جهان در دسترس هستند (isophane, neutral, 30/70, lente) همه انسولین‌ها در امریکا در غلظت 100 unit/ ML (U100) موجود هستند که به شکل ویال‌های ml-۱۰ یا کارتریج انسولین mL-۰/۳ یا قلم‌های از پیش پر شده عرضه می‌شوند. چندین نوع انسولین در غلظت‌های بالاتر به شکل قلم‌های از پیش پر شده در دسترس هستند: انسولین گلارژین ۳۰۰unit/mL (U300)؛ انسولین degludec (U200)؛ انسولین lispro ۲۰۰unit/mL (U200)؛ و انسولین رگولار ۵۰۰unit/ mL (U500) (جداول ۵-۴۱ و ۶-۴۱).

الف) فراورده‌های انسولین کوتاه اثر (جداول ۵-۴۱ و ۶-۴۱)

فراورده‌های کوتاه اثر شامل انسولین انسانی رگولار و ۳ نوع آنالوگ انسولین با اثر سریع هستند. همه آنها در PH خنثی به شکل محلول‌های شفاف هستند. مولکول‌های انسولین به شکل دیمر هستند به وسیله دو یون روی به فرم هگزامر در کنار هم قرار می‌گیرند. این هگزامرها به وسیله ترکیبات فنولی مانند فنون و متا – کرزول پایدارتر می‌شوند. جهش‌های مهندسی شده که در آنالوگ‌های انسولین سریع اثر اعمال می‌شوند، واکنش‌های بین مولکولی دیمرها و هگزامرها که موجب پایداری بیشتر انسولین می‌شوند، را تخریب می‌کنند و در نتیجه این آنالوگ‌ها سریع‌تر بعد از تزریق زیر جلدی جذب جریان خون می‌شوند.

۱- انسولین رگولار- انسولین دارای روی، کریستاله‌ی محلول با اثر کوتاه مدت است که اثرات کاهش گلوکز آن در طی ۳۰ دقیقه پس از تجویز زیرجلدی ظاهر می‌شود و در عرض ۲ ساعت به حداکثر می‌رسد و زمانی که دوز معمول آن (برای مثال ۱۵U-۵) تجویز شود، اثر آن برای ۷-۵ ساعت باقی می‌ماند. برای بیمارانی که به انسولین مقاوم هستند و نیاز به حجم زیادی از محلول انسولین دارند، فرآورده U500 از انسولین رگولار انسانی به صورت ویال و نیز قلم تزریقی وجود دارد. اگر ویال انسولین مصرف می‌شود، باید از سرنگ انسولین – U100 یا سرنگ TB برای‌اندازه‌گیری حجم تزریقی استفاده شود. پزشکان باید به دقت دوز مصرفی شامل تعداد واحدها و حجم مصرفی را یادداشت کنند تا از تزریق دوز بیش از حد جلوگیری شود. قلم‌های از پیش پر شده این مشکل را ندارند و انسولین رگولار U500 را در ۵ واحد در دسترس قرار می‌دهند.

انفوزون وریدی انسولین رگولار در درمان کتواسیدوز دیابتی و آماده‌سازی بیماران دیابتی قبل از جراحی بسیار کاربرد دارد.

۲- آنالوگ‌های سریع اثر انسولین - انسولین lispro (Huma- log) آنالوگی از انسولین است که در آن پرولین در موقعیت B28 با لیزین در موقعیت B29 جابجا می‌شود. انسولین aspart (Novolog) از طریق جابجایی پرولین با اسید آسپارتیک در موقعیت B28 ایجاد می‌شود. انسولین glulisine (Apidra) با استخلاف یک آسپاراژین به جای لیزین در موقعیت B3 و اسید گلوتامیک به جای لیزین در موقعیت B29 به دست می‌آید. زمانی که به صورت زیر جلدی تزریق می‌شوند، این ۳ آنالوگ سریعاً به مونومرها شکسته می‌شوند و خیلی زود جذب می‌شوند و به حداکثر مقدار خود در سرم در طی ۱ ساعت دست می‌یابند. تغییرات در

1. Neutral protamine hagedorn

آمینواسیدها در ساختار این آنالوگ‌ها تداخلی در اتصال آنها به گیرنده‌های انسولین، نیمه عمر در گردش خون، یا ایمونوژنیسیتی آنها ایجاد نمی‌کند و از این جهات مشابه انسولین رگولار انسانی هستند.

مطالعات بالینی نشان داده‌اند که بهترین زمان برای تزریق زیر جلدی دوزهای یکسان از آنالوگ‌های سریع اثر انسولین و انسولین رگولار انسانی به ترتیب ۱۵ دقیقه و ۴۵ دقیقه قبل از وعده غذایی است. اگرچه مدت زمان سریع بر این آنالوگ‌ها برای بیماران دیابتی خوشایندتر است و مجبور نیستند مثل انسولین رگولار ۴۵ دقیقه بعد از تزریق برای خوردن غذا منتظر بمانند، اما بیماران باید به مقدار کافی کربوهیدرات قابل جذب در شروع وعده غذایی خود مصرف کنند تا از بروز هیپوگلیسمی در طول غذا خوردن جلوگیری شود. این آنالوگ‌ها کمترین تفاوت در میزان جذب را دارند: در حدود ۵ درصد که با ۲۵ درصد برای انسولین رگولار قابل مقایسه است. یکی از خصوصیات خوشایند دیگر انسولین‌های سریع اثر این است که زمان تأثیر آنها در اغلب دوزهای مصرفی معمول، حدوداً ۴ ساعت است که این در تضاد با انسولین رگولار است که معمولاً با افزایش دوز، مدت زمان اثر آنها به طور چشمگیری افزایش یابد.

آنالوگ‌های سریع اثر انسولین معمولاً در پمپ‌های انسولین استفاده می‌شوند. در یک مطالعه مقطعی دوسوکور، انسولین lispro با انسولین رگولار در پمپ‌های انسولین مقایسه شدند، بیمارانی که انسولین lispro مصرف کرده بودند، $HbA1_c$ کمتری داشتند و کنترل گلوکز بعد از غذا برای رسیدن به کاهش قند یکسان، در آنها بهبود یافته بود. اما باید به این نکته توجه کرد که در صورت خراب شدن پمپ، بیماران استفاده کننده از پمپ‌های حاوی آنالوگ‌های سریع اثر انسولین، سریع‌تر دچار هیپرگلیسمی و کتوز می‌شوند.

در حالی که انسولین aspart برای تزریق داخل وریدی تأیید شده است (به طور مثال در اورژانس‌های هیپرگلیسمی)، هیچ مزیتی نسبت به انسولین رگولار در این شرایط برای آنها شناخته نشده است. غلظت ۲۰۰ واحدی انسولین lispro در قلم‌های از پیش پر شده موجود است. تنها مزیت فرآورده ۲۰۰ واحدی انسولین lispro به فرآورده ۱۰۰ واحدی این است. که دوز یکسانی را در۱/۲ حجم تزریق فراهم می‌آورد.

امروزهٔ همه انسولین‌ها با تکنولوژی نوترکیب تولید می‌شوند، باید در یخچال نگهداری شوند و بلافاصله قبل از تزریق به دمای اتاق آورده شوند. NPA، آسپارت روتایس خنثی؛ NPL، لیپرو پروتاسین خنثی شکسته می‌شوند و سرانجام به منومرها تبدیل می‌گردند. این امر موجب سه سرعت متفاوت جذب انسولین می‌گردد و فاز منومریک نهایی دارای سریع‌ترین برداشت از محل تزریق می‌باشد.

نتیجهٔ بالینی این است که وقتی انسولین رگولار در هنگام غذا خوردن تجویز می‌شود، گلوکز خون سریع‌تر از انسولین بالا می‌رود؛ در نتیجه، هیپرگلیسمی مدت کوتاهی بعد از غذا روی می‌دهد و خطر هیپوگلیسمی مدت زیادی بعد از غذا افزایش می‌یابد. انسولین رگولار باید ۳۰ تا ۴۵ دقیقه پیش از غذا تزریق شود تا عارضه فوق به حداقل برسد. همانند دیگر انواع قدیمی‌تر انسولین، حداکثر شدت اثر دارو و طول مدت اثر آن با بالا رفتن مقدار مصرف، افزایش می‌یابد. این مسأله از نظر بالینی اهمیت به سزایی دارد، زیرا فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دوزهای کوچک انسولین‌های رگولار و NPH با دوزهای زیاد آنها به میزان زیادی تفاوت دارد. انسولین رگولار انسانی به دلیل تأخیر در جذب، مدت اثر وابسته به دوز و تنوع در جذب (در حدود ۲۵ درصد)، دسترسی متغیری دارد و لذا کاربرد آن رو به کاهش است.

با این حال، انسولین رگولار محلول کوتاه اثر تنها نوع انسولین است که می‌تواند به صورت داخل وریدی تجویز شود. زیرا رقیق شدن آن موجب شکسته شدن سریع انسولین هگزامر به منومرها می‌گردد. این نوع انسولین خصوصاً به صورت وریدی برای درمان کتواسیدوز دیابتی یا مواردی که نیاز به انسولین به سرعت تغییر می‌کند نظیر بیماران پس از عمل جراحی یا در جریان عفونت‌های حاد به کار می‌رود.

ب) انسولین‌های طویل الاثر (جداول ۵-۴۱ و ۶-۴۱)

۱. انسولین NPH (*Neutral Protamine Hagedorn* یا *isophane*) – انسولین NPH یک انسولین با مدت اثر متوسط است که در آن شروع اثر، به وسیله ترکیب مناسب انسولین و پروتامین به شکلی که هیچ کدام از آنها به صورت غیرکمپلکس موجود نباشد (isophane)، به تأخیر می‌افتد. پس از تزریق زیرجلدی، آنزیم‌های پروتئولیتیک پروتامین را تجزیه می‌کنند تا موجب جذب انسولین گردند. آغاز اثر انسولین NPH در حدود ۵-۲ ساعت و مدت اثر آن ۱۲-۴ ساعت است (جدول ۵-۴۱) و معمولاً با انسولین رگولار، lispro، آسپارت یا گلولیزین مخلوط می‌گردد و حداقل روزانه ۴-۲ بار برای جانشینی انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ تجویز می‌شود. پروفایل عمل توسط دوز تنظیم می‌شود، به این صورت که دوزهای پایین دارای حداکثر سریع‌تر اثر و طول کوتاه‌تر می‌باشند و عکس آن در مورد دوزهای بالا صادق است.

۲. انسولین *glargine* – انسولین glargine یک آنالوگ انسولین فوق طویل‌الاثر محلول و بدون قله اثر (دارای یک وضعیت کفه‌ای

جدول ۵-۴۱. خلاصه ویژگی‌های فراهم زیستی انسولین‌ها

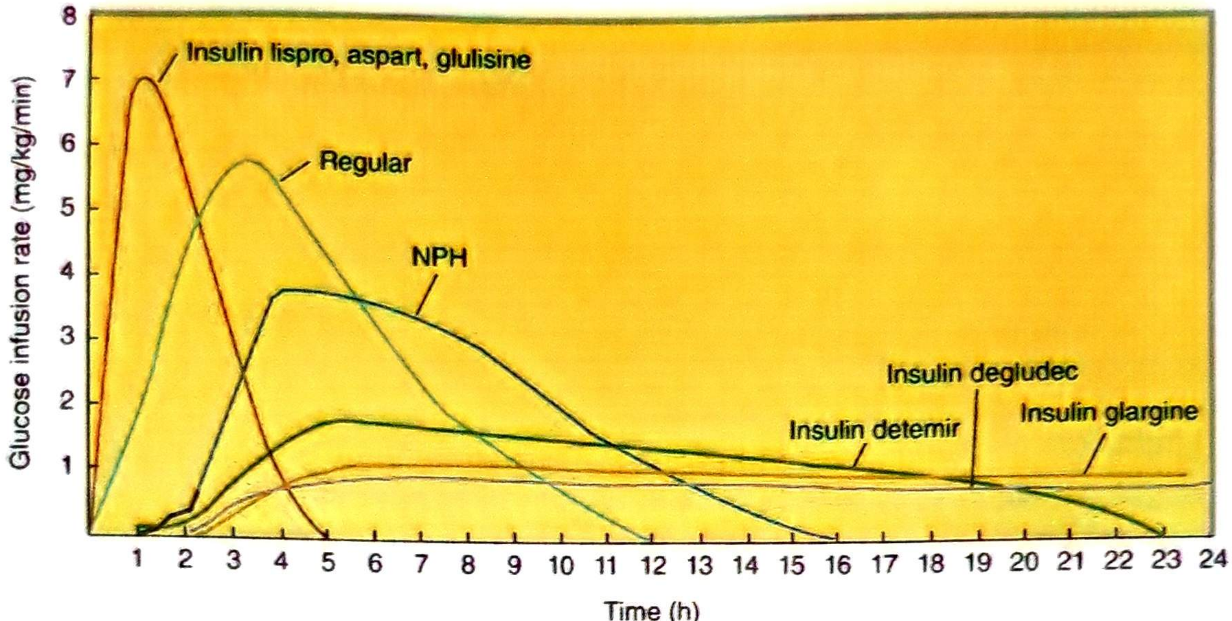
فرآورده‌های انسولین	شروع اثر	حداکثر اثر	مدت اثر
انسولین لیسپرو، آسپارت، گلولیزین	۱۵-۵ دقیقه	۱/۵-۱ ساعت	۴-۳ ساعت
انسولین رگولار انسانی	۶۰-۳۰ دقیقه	۲ ساعت	۸-۶ ساعت
انسولین استنشاقی تکنوسفر	۱۵-۵ دقیقه	۱ ساعت	۳ ساعت
NPH انسانی	۴-۲ ساعت	۷-۶ ساعت	۲۰-۱۰ ساعت
انسولین گلارژین	۱-۰/۵ ساعت	یکنواخت	حدود ۲۴ ساعت
انسولین دتمیر	۱-۰/۵ ساعت	یکنواخت	۱۷ ساعت
انسولین و دگلودک	۱/۵-۰/۵ ساعت	یکنواخت	>۴۲ ساعت

جدول ۶-۴۱. برخی از فرآورده‌های انسولین موجود در ایالات متحده (۱)

فرآورده	منبع	غلظت
انسولین کوتاه اثر		
انسولین لیسپرو (Lilly, Humalog)	آنالوگ انسانی	U100/U200
انسولین آسپارت (Novo Nordisk, Novolog)	آنالوگ انسانی	U100
انسولین گلولیزین (Sanofi Aventis, Apidra)	آنالوگ انسانی	
انسولین رگولار (Lilly, Humulin R؛ Novo nordisk, Novolin)	انسانی	U100/U500
انسولین رگولار استنشاقی (Mannkind)	انسانی	
انسولین طولانی اثر		
انسولین NPH (Lilly, Humalin N؛ Novo Norodisk, Novolin N)	انسانی	U100
انسولین گلارژین (Tarjeo, Lantus؛ Basaglar, Lilly, Sanofi Aventis)	آنالوگ انسانی	U100, U300
انسولین دتمیر (Novo Nordisk, Levemir)	آنالوگ انسانی	U100
انسولین دگلودک (Novo Nordisk, Tresiba)	آنالوگ انسانی	U100/U200
انسولین از پیش مخلوط		
NPH۷۰ / ۳۰ رگولار (Novo Nordisk, Novolin, Lilly, Humulin)	انسانی	U100
NPL ۲۵/۷۵، لیسپرو (Lilly, Humalgo mix ۷۵/۲۵)	آنالوگ انسانی	U100
NPL ۵۰/۵، لیسپرو (Lilly, Humalog mix ۵۰/۵۰)	آنالوگ انسانی	U100
NPL ۷۰/۳۰، آسپارت (Novo Nordisk, Novolog mix ۷۰/۳۰)	آنالوگ انسانی	U100
۷۰/۳۰ دگلودک / آسپارت (Novo Nordisk/ Ryzodeg)	آنالوگ انسانی	U100

۱) امروزه انسولین‌ها با تکنولوژی نوترکیب تولید می‌شوند، باید در یخچال نگه‌داری شوند و بلافاصله قبل از تزریق به دمای اتاق آورده شوند. NPA آسپارت پروتامین خنثی؛ NPL، لیسپروپروتامین خنثی

وسیع غلظت پلاسمایی) می‌باشد. اتصال دو مولکول آرژنین به انتهای کربوکسیل زنجیرهٔ B و جایگزینی گلیسین به جای آسپارژین در موقعیت A21 موجب ایجاد آنالوگی می‌شود که قابل حل در محلول است اما به دنبال تزریق زیرجلدی در pH طبیعی‌تر بدن رسوب می‌نماید. مولکول‌های انسولین به آسانی از انباشته کریستالین جدا می‌شوند و یک سطح مداوم و پایین از انسولین در گردش را ایجاد می‌نمایند. انسولین glargine دارای شروع اثر آهسته (۱/۵- ۱ ساعت) است و پس از ۶-۴ ساعت به حداکثر تأثیر خود می‌رسد. این حداکثر فعالیت برای ۲۴-۱۱ ساعت یا بیشتر باقی می‌ماند. Glargine معمولاً یک بار در روز داده می‌شود، اگرچه



شکل ۵-۴۱. محدوده و مدت فعالیت انواع مختلف انسولین (به صورت سرعت انفوزیون گلوکز (mg/ kg/ min) نشان داده شده) که لازم است تا غلظت گلوکز خون ثابت ماند. مدت فعالیت به طور معمول برای دوز میانگین ۰/۳ -۰/۲ U/kg نشان داده شده است. مدت زمان فعالیت انسولین رگولار و NPH با افزایش دوز به طرز چشمگیری افزایش می‌یابد.

برخی افراد بسیار حساس به انسولین از دوزهای جدا شده (دو بار در روز) سود می‌برند. جهت حفظ قابلیت انحلال، این فرمولاسیون به طور نامعمولی اسیدی (pH =۴) است و انسولین glargine را نباید با انسولین دیگری مخلوط کرد. جهت به حداقل رساندن خطر آلودگی و متعاقباً از دست رفتن اثر، باید از سرنگ‌های جداگانه استفاده شود. الگوی جذب انسولین glargine ظاهراً مستقل از محل تزریق می‌باشد و این دارو مطالعات حیوانی نسبت به انسولین انسانی ایمونوژنیسیته کمتری دارد. تعامل glargine با گیرنده انسولین شبیه انسولین طبیعی است و افزایشی را در فعالیت میتوژنیک در آزمایشگاه نشان نمی‌دهد. این انسولین دارای اتصال ۷-۶ برابر انسولین طبیعی به گیرنده IGF_1 است، اما اهمیت بالینی آن مشخص نمی‌باشد.

۳. انسولین *detemir* – این انسولین جدیدترین انسولین طویل الاثر است. ترئونین انتهایی از موقعیت B30 حذف و اسید میریستیک (یک اسید چرب ۱۴ کربنه) به لیزین B29 انتهایی متصل شده است. این تغییرات، مدت اثر انسولین را افزایش می‌دهند، زیرا انسولین در بافت زیرجلدی به مدت بیشتری تجمع می‌یابد. همچنین اتصال برگشت‌پذیر به آلبومین افزایش می‌یابد. تمایل انسولین detemir، ۴ تا ۵ برابر کمتر از انسولین محلول انسانی است، بنابراین غلظت ۱۰۰ واحد بر میلی‌لیتر (U100) انسولین detemir غلظتی برابر با ۲۴۰۰ nmol/mL در مقایسه با ۶۰۰nmol/mL برای NPH دارد. مدت زمان اثر انسولین detemir حدود ۱۷ ساعت در دوزهای معمول درمانی است. توصیه می‌شود برای رسیدن به یک دوز پایدار، انسولین یکبار یا دوبار در روز تجویز شود. گزارش شده است که این انسولین در مقایسه با انسولین NPH و رگولار، تفاوت فارماکودینامیکی وابسته به شخص کمتری است.

۴. انسولین *Degludec*- در این آنالوگ انسولین، ترئونین در موقعیت B30 حذف شده است و لیزین در موقعیت B29 با هگزادکاینویک اسید با فاصله دهنده گاما – ال گلوتامیل کونژوگه شده است. در ویال، در خصوص فنل و روی، انسولین به شکل دی هگزامر است ولی زمانی که تزریق زیر جلدی می‌شود، به شاخه‌های مولتی هگزامری بزرگی که حاوی هزارها دی‌هگزامر هستند، می‌شود. این شاخه‌ها به آرامی در بافت زیرجلدی حل می‌شوند و مونومرهای انسولین به تدریج به جریان خون سیستمیک آزاد می‌شوند. نیمه عمر این انسولین ۲۵ ساعت است. شروع اثر آن ۹۰-۳۰ دقیقه است و مدت زمان اثر آن بیشتر از ۴۲ ساعت است. توصیه می‌شود این نوع انسولین یکبار یا دو بار در روز تزریق شود تا به یک سطح پایدار در خون برسد. انسولین degludec در دو غلظت در دسترس است، U100 و U200، و به شکل قلم‌های از پیش پر شده به کار می‌رود.

۵. مخلوط‌های انسولین – چون انسولین‌های متوسط الاثر NPH برای رسیدن به سطح درمانی مورد لزوم به گذشتن چندین

ساعت زمان نیاز دارند، استفاده از آنها برای بیماران دیابتی به تنهایی مقدور نمی‌باشد و احتیاج به مقداری انسولین سریع یا کوتاه اثر پیش از هر وعده غذایی روزانه دارند. برای راحتی تجویز، اغلب این دو انسولین را در یک سرنگ با یکدیگر مخلوط می‌کنند. ابتدا انسولین رگولار یا آنالوگ سریع اثر به درون سرنگ کشیده می‌شود و سپس انسولین NPH و بلافاصله تزریق می‌شود.

انسولین‌های از پیش مخلوط شده پایدار (۷۰ درصد NPH و ۳۰ درصد رگولار) برای سهولت استفاده جهت بیمارانی که مشکل بینایی دارند یا مهارت کافی ندارند، در دسترس هستند. فرآورده‌های از پیش مخلوط شده آنالوگ‌های سریع اثر انسولین (aspart , lispro) و NPH پایدار نیستند، چرا که این آنالوگ‌های سریع اثر انسولین به انسولین رگولار در کمپلکس پروتامین تغییر می‌کنند و در نتیجه با گذشت زمان، ترکیب محلول تبدیل به مخلوطی از انسولین رگولار و آنالوگ‌های سریع اثر با نسبت‌های متفاوت می‌شود. جهت حل این مسأله، انسولین‌های متوسط‌الاثر ترکیب یافته از کمپلکس‌های ایزوفان پروتامین با انسولین lispro و آسپارت تهیه شده‌اند. این انسولین‌ها تحت عنوان "NPL" و آسپارت پروتامین شناخته می‌شوند. ترکیبات از پیش مخلوط شده NPH و انسولین lispro جهت مصارف بالینی در دسترس است. (Humalog Mix 50/50, Humalog Mix 75/ 25). این ترکیبات شروع اثر سریع‌تری برای پایین آوردن گلوکز در مقایسه با ترکیب (۷۰ درصد NPH/ ۳۰ درصد رگولار) دارند و می‌توان آنها را ۱۵ دقیقه قبل یا بعد از شروع وعده غذایی تجویز کرد. ترکیب مشابه (۷۰ درصد انسولین آسپارت پروتامین / ۳۰ درصد انسولین آسپارت) (Novolog Mix 70/30) هم‌اکنون در دسترس است. مزیت‌های مهم این ترکیبات جدید عبارتند از: ۱) می‌توان در طول ۱۵ دقیقه از شروع غذا آنها را تجویز کرد و ۲) در کنترل گلوکز بعداً از غذای حاوی کربوهیدرات زیاد، قوی‌تر عمل می‌کند. انسولین گلارژین یا انسولین detemir را نمی‌توان بلافاصله با انسولین رگولار یا آنالوگ‌های سریع اثر انسولین مخلوط کرد. اما انسولین degludec را می‌توان مخلوط کرد که به صورت ترکیب ۷۰ درصد انسولین degludec / ۳۰ درصد انسولین آسپارت در دسترس است و می‌توان آن را یک یا دو بار در روز تزریق کرد.

سیستم‌های تجویز انسولین

الف) سرنگ‌های و سوزن‌های انسولین

سرنگ‌های پلاستیکی یکبار مصرف با سوزن‌های متصل در سایزهای ۱ میلی‌لیتری (۱۰۰ واحد)، ۰/۵ میلی‌لیتری (۵۰ واحد) و ۰/۳ میلی‌لیتری (۳۰ واحد) در دسترس هستند. سرنگ‌ها با دوز کم ۰/۳ میلی‌لیتری، رایج هستند چرا که اغلب بیماران بیش از ۳۰ واحد انسولین را در یک روز تزریق نمی‌کنند مگر در تعداد محدودی از بیماران با حداکثر مقاومت به انسولین. آنها همچنین به شکل نیم واحدی در بازار موجود هستند. سوزن‌ها با ۳ طول موجود هستند که سوزن‌های بلندتر در بیماران چاق ترجیح داده می‌شوند تا متفاوت در جذب انسولین تزریق را کاهش دهند. اگر پوست محل تزریق تمیز است نیازی به استفاده از الکل نیست. چرخش محل‌های تزریق توصیه می‌شود تا به دلیل ایجاد هیپرتروفی چربی در محل‌های تزریق، در جذب انسولین تداخل ایجاد نگردد.

ب) قلم‌های انسولین

استفاده از این قلم‌ها نیاز به حمل ویال‌های انسولین و سرنگ‌ها را کاهش می‌دهد. کارتریج برای انسولین‌های Lispro، aspert، و گلارژین در دسترس است تا بتوان قلم‌های انسولین را چند بار استفاده کرد (Novo Nordisk, Lilly و Owen Mumford). قلم‌ها، از پیش پر شده قابل حمل برای انسولین رگولار (U500, U100)، انسولین لیسپرو، انسولین گلولیزین، انسولین دتمیر، انسولین گلارژین و انسولین degludec، انسولین NPH، ۷۰ درصد NPH ۳۰ درصد رگولار، ۷۵ درصد NPL/ ۲۵ درصد انسولین لیسپرو، ۵۰ درصد NPL/ ۵۰ درصد انسولین لیسپرو، ۷۰ درصد انسولین آسپارت پروتامین/ ۳۰ درصد انسولین آسپارت، و ۷۰ درصد انسولین deglude/ ۳۰ درصد انسولین آسپارت نیز در دسترس است. (جدول ۶-۴۱)

پ) ابزار انفوزیون پیوسته و زیر جلدی انسولین (CSII، پمپ انسولین)

ابزار انفوزیون پیوسته و زیرجلدی انسولین می‌تواند از طریق یک «مدار باز» خارجی[1] انسولین مورد نیاز را ارائه دهد. این ابزار دارای یک پمپ قابل برنامه‌ریزی است که انسولین مورد نیاز هر فرد را برحسب سطح گلوکز خونی که به وسیله خود بیمار تعیین می‌گردد، تحویل می‌دهد.

به طور کلی سرعت پایه تزریق ۲۴ ساعته از قبل برنامه‌ریزی می‌شود و معمولاً نیاز روزانه افراد نسبتاً ثابت است، مگر اینکه به دلیل تغییراتی در فعالیت‌های روزانه، تعدیل‌های کوتاه‌مدت در برنامه‌ریزی پمپ ضروری گردد. به عنوان مثال، اگر بیمار ساعاتی را به فعالیت‌های جسمانی سنگین بپردازد، به دلیل افزایش حساسیت به انسولین، دوز پایه انفوزیون باید کاهش داده شود.

بولوس جهت تصحیح سطح بالای گلوکز خون و تأمین نیاز به انسولین در وعده‌های غذایی براساس میزان کربوهیدرات غذا و فعالیت به کار می‌رود. مقادیر بولوس یا به صورت دینامیک

1. external open- loop method

برنامه‌ریزی می‌شوند یا از الگوریتم‌های از پیش برنامه‌ریزی شده استفاده می‌کنند. هنگامی که تزریق بولوس به صورت دینامیک برنامه‌ریزی گردد تا بیمار باید میزان دوز را براساس کربوهیدرات مصرفی و سطح گلوکز فعلی خون تنظیم کند. از طرفی الگوریتم دوز در زمان مصرف غذا یا میان وعده (کربوهیدرات براساس گرم توسط واحدهای انسولین تأمین می‌گردد) و حساسیت انسولین یا فاکتور تصحیح کننده گلوکز خون (کاهش در سطح گلوکز خون در پاسخ به واحد انسولین) را می‌توان از قبل در پمپ‌ها برنامه‌ریزی کرد. اگر بیمار میزان کربوهیدرات مصرفی و میزان گلوکز خون را وارد دستگاه کند، پمپ دوز مناسب را محاسبه می‌کند. پمپ‌های پیشرفته انسولین حاوی خصوصیت «insulin on board» هستند که دوز تصحیح‌کننده گلوکز بالای خون را جهت تصحیح فعالیت باقی‌مانده از دوزهای بولوس قبلی تنظیم می‌کند.

پمپ انسولین سنتی (Minimed, Animas, Roche, Sooil) از یک مخزن انسولین، تراشه برنامه‌ریزی، صفحه کلید و صفحه نمایش تشکیل شده است و به‌اندازه‌ی یک دستگاه پیجر[1] است. آن را معمولاً روی کمربند یا داخل جیب نصب می‌کنند و انسولین از طریق یک لوله پلاستیکی باریک به ست انفوزیون زیرجلدی فرستاده می‌شود. شکم بهترین محل برای قرار دادن ست انفوزیون می‌باشد، اما در پهلو یا ران نیز ممکن است قرار گیرد. هر ۲ یا ۳ روز یکبار باید مخزن انسولین، لوله و ست انفوزین با روش استریل تعویض شوند. در حال حاضر، تنها یک نوع پمپ به لوله نیاز ندارد (Omnipod, Insulet) در این نوع، پمپ به طور مستقیم به ست انفوزین متصل می‌شود. برنامه‌ریزی از طریق یک واحد دستی انجام می‌گیرد که به صورت بی‌سیم با پمپ در ارتباط است.

استفاده از این شیوه درمانی به پای‌بندی کامل بیمار به توصیه‌های ارائه شده نیاز دارد. انسولین لیسپرو و انسولین آسپارت و گلولیزین موارد ترجیحی انسولین تأیید شده برای استفاده در پمپ می‌باشند زیرا مشخصات فارماکوکینتیک مطلوب کنترل قند را بدون افزایش خطر هیپوگلیسمی امکان‌پذیر می‌سازد.

یک پمپ مکانیکی اختصاصی برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ براساس رژیم انسولین پایه به اضافه لوبوس آنها طراحی شده است. دستگاه از قبل تنظیم می‌شود تا یکی از سه مقدار ثابت و پایه (۲۰، ۳۰، و ۴۰ واحد) را هر ۲۴ ساعت آزاد کند (در هر نقطه‌ای که باید جایگزین شود)، و یک دکمه وجود دارد که با فشار دادن دو واحد دیگر را آزاد می‌کند تا وعده غذایی را پوشش دهد.

ت) انسولین استنشاقی

یک فرمولاسیون پودر خشک انسولین رگولار نوترکیب (انسولین تکنوسفیر، Afrezza) هم‌اکنون برای استفاده در بالغین مبتلا به دیابت تأییدشده است. این فرمولاسیون حاوی کریستال‌های اتصال‌دهنده ۲ تا ۲/۵ میکرومتری، فوماریل دیکتوپیپرازین، است که یک سطح وسیع برای جذب پروتئین‌هایی نظیر انسولین فراهم می‌کند. بعد از استنشاق از دستگاه کوچک یک بار مصرف، مقادیر حداکثر طی ۱۲ ۱۵ دقیقه به دست می‌آیند و کاهش به مقدار پایه طی ۳ ساعت رخ می‌دهد، که این نسبت به انسولین زیر پوستی دارای شروع بسیار زودتر و طول عمر کوتاه‌تر است. در مقابل زمان متوسط برای ایجاد حداکثر تأثیر برای تزریق زیر جلدی انسولین لیسپرو در حدود ۲ ساعت است و در طول ۴ ساعت به حد پایه کاهش می‌یابد. در کارآزمایی‌ها، انسولین استنشاقی در ترکیب با انسولین پایه‌ای تزریقی در پایین آوردن قند خون به‌اندازه وی انسولین سریع‌الاثر تزریقی در ترکیب با انسولین پایه‌ای مؤثر است. این انسولین استنشاقی به صورت کارتریج تک رنگی کدگذاری شده فرموله شده است که ۴، ۸ یا ۱۲ واحد انسولین را بلافاصله بعد از غذا آزاد می‌کند. دستورالعمل تهیه شده برای این نوع انسولین یک جدول تبدیل کننده دوز را در اختیار بیمار قرار می‌دهد، به این ترتیب که بیمارانی که تا ۴ واحد آنالوگ انسولین سریع اثر تزریق می‌کنند باید از کارتریج ۴ واحدی استفاده کنند. بیمارانی که ۸–۵ واحد تزریق می‌کنند باید از کارتریج ۸ واحدی استفاده کنند. اگر دوز مصرفی بیمار ۱۲–۹ واحد از انسولین سریع اثر قبل از وعده غذایی است، باید یک کارتریج ۴ واحد و یک کارتریج ۸ واحدی یا یک کارتریج ۱۲ واحدی استفاده کند. بیشترین عارضه‌ی انسولین استنشاقی سرفه بود که ۲۷٪ بیماران کارآزمایی را مبتلا کرده بود. کاهش‌اندکی در عملکرد ریوی (FEV_1) در طی ۳ ماه اول شروع مصرف دیده شده است که در مدت ۲ سال پس از آن نیز ادامه می‌یابد. انسولین استنشاقی در بیماران سیگاری و بیماران با بیماری ریوی مزمن مانند آسم و بیماری انسداد ریوی منع مصرف دارد. اسپیرومتری باید برای تشخیص بیماری ریوی بالقوه قبل از شروع درمان انجام شود. در کارآزمایی‌های بالینی، دو مورد سرطان ریه در بیمارانی که انسولین استنشاقی مصرف می‌کردند، دیده شد، البته بیمارانی با شرایط یکسان برای مقایسه با آنها در نظر گرفته شده بود.

ایمنوپاتولوژی درمان با انسولین

حداقل ۵ کلاس مولکولی از آنتی‌بادی‌های انسولین ممکن است در حین درمان با انسولین در بیماران دیابتی ایجاد شود که عبارتند از: IgD, IgE, IgG, IgM و IgA. دو نوع اختلال ایمنی اساسی در این بیماران وجود دارد.

1. Pager

۱- آلرژی به انسولین – آلرژی به انسولین که از نوع حساسیت فوری است، نادر بوده و در آن کهیر موضعی یا سیستمیک، به علت آزاد شدن هیستامین از ماست‌سل‌های بافتی حساس شده به آنتی‌بادی‌های ضد انسولین IgE ظاهر می‌شود. در موارد شدید، آنافیلاکسی روی می‌دهد. چون حساسیت اغلب نسبت به پروتئین‌های غیرانسولینی ایجاد می‌شود، انسولین‌های انسانی و آنالوگ‌هایش به طور چشمگیری آلرژی به انسولین را خصوصاً در واکنش‌های موضعی کاهش داده‌اند.

۲- مقاومت ایمنولوژیک به انسولین – در اکثر بیمارانی که تحت درمان با انسولین قرار می‌گیرند، عیار پایینی از آنتی‌بادی‌های ضدانسولین (IgG) در گردش خون به وجود می‌آید که اثر انسولین را اندکی کاهش می‌دهند. به طور نادر، تیتر آنتی‌بادی انسولین منجر به مقاومت به انسولین می‌گردد و ممکن است با فرآیندهای خودایمنی سیستمیک دیگری نظیر لوپوس اریتماتوز همراه باشد.

لیپودیستروفی در محل‌های تزریق انسولین

تزریق فرآورده‌های قدیمی انسولین حیوانی گاهی منجر به آتروفی بافت چربی زیر پوستی در محل تزریق می‌شد. از زمان عرضه فرآورده‌های انسولین انسانی و صناعی با pH خنثی، این عارضه ایمنی به ندرت دیده می‌شود. تزریق مستقیم این فرآورده‌ها در محل آتروفی، اغلب منجر به بازگشت به حالت عادی می‌گردد. مشکل دیگر، هیپرتروفی بافت چربی زیر جلدی به علت تزریق مکرر در یک محل حتی با مصرف انسولین‌های خالص می‌باشد. معهذا، این عارضه به سهولت توسط پرهیز از تزریق به یک محل اصلاح می‌گردد.

داروهای خوراکی ضد دیابت نوع ۲

امروزه چندین گروه داروهای خوراکی ضددیابت نوع ۲ در ایالات متحده یافت می‌شوند: ۱- داروهایی که به گیرنده‌های سولفونیل اوره متصل می‌شوند و محرک‌های ترشح انسولین هستند (سولفونیل اوره‌ها، مگلیتینیدها و مشتقات D- فنیل آلانین)، ۲- داروهایی که سطح گلوکز را با اثر روی کبد، ماهیچه و بافت چربی پایین می‌آورند (بی‌گوانیدها، تیازولیدین دیون‌ها)، ۳- داروهایی که جذب روده‌ای گلوکز را پایین می‌آورند (مهارکننده‌های آلفا – گلوکوزیداز)، ۴- داروهایی که اثر اینکریتین را تقلید می‌کنند یا اثر آن را طولانی می‌کنند (آگونیست‌های گیرنده‌ی پپتید – ۱- شبه گلوکاگون [GLP-1]، مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل -۴ [DPP-4] ۵- داروهایی که بازجذب گلوکز در کلیه را مهار می‌کنند (مهارکننده‌های پمپ هم انتقالی سدیم – گلوکز [SGLTs] و ۶- داروهایی که مکانیسم‌های دیگر یا به خوبی شناخته نشده دارند (پرام‌لینتید، بروموکریپتین، کولسولام).

جدول ۷-۴۱. تنظیم آزاد شدن انسولین در انسان.

محرک‌های آزاد شدن انسولین
هومورال: گلوکز، مانوز (mannose)، لوسین، آرژنین، سایر اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب در غلظت‌های بالا
هورمونال: گلوکاگون، پپتید شبه گلوکاگون ۱ (37-7)، پلی پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز، کوله سیستوکینین، گاسترین
عصبی: تحریک β آدرنرژیک – تحریک واگ
داروها: سولفونیل اوره، مگلیتناید، ناتگلیناید، ایزوپروترنول، استیل کولین
مهارکننده‌های آزاد شدن انسولین
هومورال: سوماتواستاتین، انسولین، لپتین
عصبی: اثر آلفا سمپاتومیمتیک کاتکولامین‌ها
داروها: دیازوکساید، فنی‌توئین، وین‌بلاستین، کلشی‌سین

داروهایی که اساساً با اتصال به گیرنده‌های سولوفنیل اوره باعث آزادی انسولین می‌شوند:

سولفونیل اوره‌ها

مکانیسم عمل

عمل اصلی سولفونیل اوره‌ها، افزایش آزادسازی انسولین از لوزالمعده است (جدول ۷-۴۱). آنها به یک گیرنده‌ی سولفونیل اوره ۱۴۰-KDa با تمایل بالا متصل می‌شوند که با یک کانال پتاسیم حساس به ATP در سلول β که اصلاح‌کننده‌ی جریان رو به داخل است، ارتباط دارند (شکل ۲-۴۱). اتصال یک سولفونیل اوره از خروج یون‌های پتاسیم از کانال جلوگیری کرده و منجر به دپولاریزاسیون می‌شود. دپولاریزاسیون منجر به باز شدن یک کانال ولتاژی کلسیم شده و منجر به ورود کلسیم و آزاد شدن انسولین پیش‌ساخته می‌شود.

اثربخشی و بی‌خطر بودن سولفونیل اوره‌ها

سولفونیل اوره توسط کبد متابولیزه می‌شوند و به استثناء استوهگزامید، متابولیت‌های آنها یا غیرفعال هستند یا فعالیت کمی دارند. متابولیت‌ها توسط کلیه دفع می‌شوند و در مورد سولفونیل اوره‌های نسل دوم، قسمتی از آنها صفرا دفع می‌شود. واکنش‌های ایدیوسینکراتیک نادر هستند و راش‌های پوستی یا سمیت خونی (لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی) در کمتر از ۰/۱٪ از موارد رخ می‌دهند. سولفونیل اوره‌های نسل دوم در مقایسه با نسل اول تمایل بیشتری به گیرنده‌های خود دارند. دوزهای مؤثر و سطوح پلاسمایی پایین‌تر سولفونیل اوره‌های نسل دوم منجر به کاهش خطر مقاومت تعاملات دارو – دارو بر پایه‌ی رقابت بر سر اتصال به پروتئین‌های پلاسما یا فعالیت آنزیم‌های کبدی می‌شوند.

در سال ۱۹۷۰، گروه دانشگاهی برنامه دیابت (UGDP) گزارش داد که تعداد مرگ‌ومیرهای ناشی از بیماری قلبی عروقی در بیماران دیابتی تحت درمان با تولبوتامید در مقایسه با بیماران تحت درمان با انسولین یا بیمارانی که دارونما مصرف می‌کنند، بیشتر است. به علت اشکالات در طراحی مطالعه، این مطالعه و نتایج آن به طور عمومی پذیرفته نشد. مطالعه‌ای در انگلستان (UKPDS) هیچ تأثیر نامطلوب قلبی – عروقی را در بررسی برگ و طولانی خود از مصرف سولفونیل اوره‌ها نیافت. سولفونیل اوره‌ها همچنان به طور گسترده تجویز می‌شوند و ۶ مورد از آنها در ایالات متحده در دسترسند (جدول ۶–۴۱).

سولفونیل اوره‌های نسل اول

تولبوتامید، به خوبی جذب می‌شود اما به سرعت در کبد متابولیزه می‌گردد. طول مدت اثر آن نسبتاً کوتاه است (۶ تا ۱۰ ساعت) و نیمه عمر ۴ تا ۵ ساعت است و بهتر است در دوزهای مجزا تجویز گردد (مثلاً ۵۰۰mg قبل از هر وعده‌ی غذایی). برخی بیماران فقط به یک یا دو قرص روزانه نیاز دارند. دوز حداکثر روزانه ۳۰۰۰mg است. به دلیل نیمه‌ی عمر کوتاه آن و غیرفعال‌سازی توسط کبد، تقریباً در افراد مسن و دارای اختلال کلیوی بی‌خطر هستند. به ندرت هیپوگلیسمی طولانی گزارش شده است که اغلب در بیمارانی که بعضی سولفانامیدهای ضد باکتریایی خاص (سولفیسوکسازول)، فنیل بوتازون برای درد مفصل، یا داروهای خوراکی ضد قارچ آزول برای درمان کاندیدا دریافت می‌کردند، دیده شد. این داروها متابولیسم تولبوتامید را در کبد مهار کرده و سطح خونی آن را زیاد می‌کنند.

کلرپروپامید نیمه عمری برابر ۳۲ ساعت دارد و در کبد به کندی به محصولات که پاره‌ای از فعالیت‌های بیولوژیک خود را حفظ می‌کنند متابولیزه می‌شود؛ تقریباً ۳۰–۲۰٪ آن بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود. دوز نگهدارنده متوسط آن ۲۵۰mg/d می‌باشد که به شکل دوز واحد صبح‌ها مصرف می‌گردد.

واکنش‌های هیپوگلیسمی طولانی ناشی از مصرف کلرپرومایید خصوصاً در بیماران مسن‌تر شایع‌تر است که در آنها درمان با کلروپرومایید منع مصرف دارد. بیماران دارای زمینه ژنتیک که کلرپروپامید مصرف می‌کنند ممکن است در هنگام مصرف الکل به طور همزمان دچار برافروختگی و گرگرفتگی گردند. هیپوناترمی ناشی از اثرات آن روی ترشح و فعالیت وازوپرسین به عنوان مشکلی برای بعضی بیماران تحت درمان با کلرپروپامید مطرح است.

تولازامید از لحاظ قدرت با کلرپروپامید قابل قیاس است ولی طول مدت اثر آن کوتاه‌تر از کلرپروپامید است. تولازامید از دیگر مشتقات سولفونیل اوره کندتر جذب می‌شود و اثر آن بر روی غلظت گلوکز تا چندین ساعت بروز نمی‌کند. نیمه عمر آن حدود ۷ ساعت است. تولازامید به چندین ماده که دارای آثار هیپوگلیسمیک هستند، متابولیزه می‌شود. اگر بیش از ۵۰۰mg تولازامید در روز احتیاج باشد، این دوز باید تقسیم شده و ۲ بار در روز مصرف گردد.

استوهگزامید دیگر در ایالات متحده در دسترس نیست. نیمه‌ی عمر آن تنها یک ساعت است اما متابولیت مؤثرتر آن یعنی هیدروکسی هگزامید دارای نیمه عمر ۴ تا ۶ ساعت است؛ به همین دلیل طول مدت اثر دارو ۸ تا ۲۴ ساعت است. جایی که این دارو در دسترس باشد دوز آن ۰/۲۵g/d تا ۱/۵ به عنوان تک دوز یا در دو دوز مجزا است.

کلروپروپامید، تولازامید، و استوهگزامید امروزه به ندرت در بالین استفاده می‌شوند.

سولفونیل اوره‌های نسل دوم

گلیبورید، گلیپزید، گلیکازید و گلیمپرید ۱۰۰ تا ۲۰۰ برابر قوی‌تر از تولبوتامید هستند. آنها باید در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی یا در بیماران مسن که هیپوگلیسمی در آنها بسیار خطرناک است، با احتیاط مصرف شوند.

گلیبورید در کبد به فرآورده‌هایی با اثر هیپوگلیسمیک بسیار ناچیز تجزیه می‌شود. دوز اولیه معمولاً ۲/۵mg در روز یا کمتر، و دوز نگهدارنده متوسط ۱۰mg–۵ روزانه است که به شکل دوز منفرد صبحانه مصرف می‌شود و دوزهای نگهدارنده بیش از ۲۰mg در روز توصیه نمی‌شود. اخیراً گلیبورید با فرمولاسیونی به صورت میکرونیزه (Glynase PresTab) در قرص‌های با مقادیر مختلف عرضه شده است. با این حال، سؤالاتی درباره دوز معادل آن با فرمولاسیون‌های غیرمیکرونی وجود دارد و لذا FDA توصیه می‌کند تا به هنگام تغییر رژیم درمانی از گلیبورید معمولی یا از سایر سولفونیل اوره‌ها به این نوع، دقت کافی مبذول گردد.

عوارض جانبی گلیبورید به‌جز توانایی ایجاد هیپوگلیسمی، ناچیز است. به ندرت برافروختگی به دنبال مصرف اتانول گزارش

شده است. این ترکیب کلیرانس آب آزاد را کمی افزایش می‌دهد. گلیبورید خصوصاً در موارد نارسایی کبدی و در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی ممنوع می‌باشد.

گلیپیزید در میان داروهای ضددیابت قوی، دارای کوتاه‌ترین نیمه عمر می‌باشد (۴-۲ ساعت). برای داشتن بهترین اثربخشی در کاهش هیپوگلیسمی پس از غذا، این دارو باید ۳۰ دقیقه قبل از صبحانه مصرف شود، چون اگر دارو با غذا مصرف شود جذب سریع آن به تأخیر می‌افتد. دوز اولیه پیشنهادی روزانه ۱۵mg-۵ است که به صورت دوز منفرد روزانه مصرف می‌شود. هرگاه دوزهای بالاتری در روز احتیاج باشد، باید مقدار آن تقسیم شده و قبل از غذا مصرف شود. حداکثر دوز پیشنهادی روزانه ۴۰mg می‌باشد، هر چند برخی مطالعات نشان داده‌اند که حداکثر اثرات درمانی با دوز ۲۰mg/d-۱۵ حاصل می‌شود. فرآورده آهسته رهش آن (Glucotrol XL) با تک دوز روزانه در صبح (حداکثر ۲۰mg/d) می‌تواند کارآیی مناسبی در ۲۴ ساعت داشته باشد. با این حال به نظر می‌رسد که این فرمولاسیون که دارای استعداد کمتری جهت هیپوگلیسمی شدید در مقایسه با گلیبورید طولانی اثر است، هیچ مزیت قابل نمایش درمانی در مقابل آن (که به صورت داروی ژنریک قابل تهیه است) ندارد. حداقل ۹۰٪ گلیپیزید در کبد به مواد غیرفعال تبدیل می‌شود و ۱۰٪ آن بدون تغییر در ادرار دفع می‌گردد. بنابراین درمان با گلیپیزید در بیماران دچار نارسایی شدید کبدی ممنوع می‌باشد. به دلیل قدرت کمتر و مدت اثر کمتر، این دارو در افراد مسن و افراد دچار نارسایی کلیوی نسبت به گلیبوراید ارجح است.

گلی‌مپیرید برای مصرف یک بار در روز به تنهایی یا همراه با انسولین تهیه شده است. این دارو برای کاهش قند خون کمترین دوز را در بین سولفونیل اوره‌ها دارد. یک دوز منفرد روزانه یک میلی‌گرم مؤثر بوده و بیشتر از ۸ میلی‌گرم در روز توصیه نمی‌شود. نیمه عمر گلی‌پیرید در شرایط مولتی دوز ۵ تا ۹ ساعت است. گلی‌مپیرید به طور کامل در کبد به مواد با فعالیت ضعیف یا غیرفعال متابولیزه می‌شود.

گلی‌کلازید (در ایالت متحده در دسترس نیست) دارای نیمه عمر ۱۰ ساعت است. دوز توصیه شده برای شروع ۴۰ تا ۸۰ میلی‌گرم روزانه است و دوز حداکثر روزانه ۳۲۰mg است. دوزهای بالاتر اغلب تقسیم شده شده و دو بار در روز تجویز می‌شوند، این دارو به طور کامل توسط کبد به متابولیت‌های غیرفعال متابولیزه می‌شود.

آنالوگ‌های مگلیتینید

رپاگلینید – نخستین عضو گروه مگلیتینید از محرک‌های ترشح انسولین است، این داروها به وسیله تنظیم خروج پتاسیم از کانال‌های پتاسیمی که قبلاً بحث شد، آزادسازی انسولین را از سلول‌های B تعدیل می‌کنند. در مورد سطح مولکولی تأثیر این داروها با سولفونیل اوره‌ها همپوشانی وجود دارد؛ مگلیتینیدها در دو جایگاه اثر با سولفونیل اوره‌ها مشترک بوده و یک جایگاه اثر منحصر به خود دارند.

آغاز اثر رپاگلینید سریع است و حداکثر غلظت پلاسمایی و تأثیر آن، تقریباً ۱ ساعت پس از مصرف حاصل می‌شود، اما طول اثر آن ۷-۴ ساعت می‌باشد. این دارو توسط CYP3A4 کبدی با نیمه عمر یک ساعت پاکسازی می‌شود. به دلیل آغاز سریع اثر و طول کوتاه تأثیر آن، از این دارو در کنترل قند خون پس از غذا استفاده می‌شود. مصرف آن درست بیش از صرف غذا و به میزان ۰/۲۵-۴mg (حداکثر دوز ۱۶mg/d) توصیه می‌شود؛ در صورتی که صرف غذا به تأخیر افتد یا فاقد مقادیر کافی کربوهیدرات باشد، خطر هیپوگلیسمی وجود خواهد داشت. این دارو را می‌توان در بیماران با اختلالات کلیوی و بیماران مسن استفاده کرد. رپاگلینید می‌تواند به تنهایی یا همراه با بی‌گوانیدها تجویز گردد. سولفور در ساختار آن به کار نرفته است، لذا از آن می‌توان در دیابتی‌های نوع ۲ که نسبت به سولفور یا سولفونیل اوره آلرژی دارند، استفاده کرد.

میتی‌گلیناید (در آمریکا در دسترس نیست) یک مشتق بنزیل سوکسینیک اسید است که به گیرنده‌های سولفونیل اوره متصل شده و در اثرات بالینی آن مشابه رپاگلینید است. این دارو برای مصرف در ژاپن تأیید شده است.

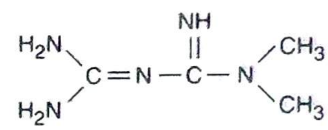
مشتق D- فنیل آلانین

ناتگلینید که مشتقی از D- فنیل آلانین است، سریع و موقتی انسولین از سلول‌های B را از طریق بستن کانال پتاسیم حساس به ATP تحریک می‌کند. این دارو ظرف ۲۰ دقیقه پس از تجویز خوراکی جذب می‌شود و زمان رسیدن به حداکثر غلظت آن کمتر از یک ساعت می‌باشد. دارو در کبد از طریق CYP2C9 و CYP3A4 متابولیزه می‌شود و دارای نیمه عمر ۱ ساعت است. طول اثر کلی آن حدوداً ۴ ساعت می‌باشد. این دارو قبل از غذا مصرف می‌شود و افزایش گلوکز خون بعد از خوردن غذا را کاهش می‌دهد. این دارو به شکل قرص‌های ۶۰ و ۱۲۰ میلی‌گرمی در دسترس است. کمترین دوز در بیماران با افزایش خفیف در $HbA1_c$ مصرف می‌شود. ناتگلینید زمانی که به تنهایی یا در ترکیب با داروهای خوراکی غیر محرک ترشح (مثل متفورمین) داده می‌شود، مؤثر است. این دارو را می‌توان در بیماران مسن و بیماران دچار نارسایی کلیوی به کار برد.

داروهایی که سطح گلوکز را عمدتاً با اثر بر روی کبد، عضله و بافت چربی کاهش می‌دهند

بی‌گوانیدها

ساختار **متفورمین** در زیر نشان داده شده است. در ایالات متحده استفاده از فن‌فورمین (یک بی‌گوانید قدیمی‌تر)، به علت بروز اسیدوز لاکتیک قطع گردید. متفورمین تنها بی‌گوانیدی است که هم‌اکنون در ایالات متحده وجود دارد.



Metformin

مکانیسم اثر

مکانیسم اثر بی‌گوانیدها به طور کامل مشخص نشده است، اما تأثیر اصلی آنها، کاهش تولید گلوکز کبدی از طریق فعال‌سازی AMPK[1] می‌باشد. افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در پی دریافت بی‌گوانیدها، گلوکز خون ناشتا و بعد از غذای پایین‌تری خواهند داشت؛ با این حال، هیپوگلیسمی در جریان درمان با بی‌گوانیدها روی نمی‌دهد. لذا بهتر است آنها را داروهای "euglycemic" نامید.

متابولیسم و دفع

متفورمین دارای نیمه عمر ۳-۱/۵ ساعت است، به پروتئین‌های پلاسما متصل نمی‌شود، متابولیزه نمی‌گردد و به صورت ترکیب فعال توسط کلیه‌ها دفع می‌شود، در نتیجه مهار گلوکونئوژنز توسط متفورمین، این دارو ممکن است متابولیسم کبدی اسید لاکتیک را مختل نماید. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، بی‌گوانیدها تجمع می‌یابند و بدین ترتیب خطر اسیدوز لاکتیک را که به یک عارضه وابسته به دوز به نظر می‌رسد افزایش می‌دهند. متفورمین را می‌توان بدون مشکل در بیماران با میزان فیلتراسیون گلومرولی (eGFR) بین ۶۰ و ۵۰ میلی‌متر در هر دقیقه به ازای ۱/۷۳ مترمربع به کار برد. این دارو را می‌توان با احتیاط در بیماران با eGFR بین ۴۵ و ۳۰ میلی‌متر در هر دقیقه به ازای ۱/۷۳ مترمربع به کار برد، اما در بیماران با eGFR کمتر از ۳۰ میلی‌متر در هر دقیقه به ازای ۱/۷۳ مترمربع منع مصرف دارد.

مصارف بالینی

بی‌گوانیدها به عنوان خط اول درمان برای دیابت نوع ۲ توصیه شده‌اند. چون متفورمین داروی ذخیره‌کننده انسولین است و باعث افزایش وزن و هیپوگلیسمی نمی‌شود، در درمان چنین بیمارانی مزایای آشکاری نسبت به انسولین یا سولفونیل اوره‌ها دارد. UKPDS گزارش نموده است که درمان با متفورمین خطر بیماری ماکروواسکولار و میکروواسکولار را کاهش می‌دهد و این برخلاف درمان‌های دیگر است که تنها ناخوشی میکروواسکولار را تعدیل می‌نماید. بی‌گوانیدها همچنین جهت استفاده در ترکیب با محرک‌های انسولین یا تیازولیدین‌دیون‌ها در بیماران دیابتی نوع ۲ که درمان خوراکی تک دارویی در آنها کافی نبوده نیزاندیکاسیون دارند. متفورمین جهت پیشگیری از دیابت نوع ۲ سودمند است. برنامه پیشگیری از دیابت نتیجه گرفته است که متفورمین در پیشگیری از شروع دیابت نوع ۲ در میانسالی در افراد چاقی که دچار اختلال تحمل گلوکز و هیپوگلیسمی ناشتا می‌باشند مؤثر است. جالب اینکه متفورمین در افراد پیش‌دیابتی مسن‌تر و لاغرتر از دیابت پیشگیری نکرده است.

هر چند حداکثر دوز توصیه شده ۲/۵۵g روزانه است، در دوزهای بیشتر ۲۰۰۰mg روزان اثرات کمی مشاهده شده است. درمان با ۵۰۰mg همراه غذا شروع شده و آهسته در دوزهای جدا زیاد می‌شود. برنامه‌های معمول به صورت ۵۰۰mg روزانه یک یا دو بار و افزایش به ۱۰۰۰mg دو بار در روز است. حداکثر دوز ۸۵۰mg سه بار در روز است. مطالعات اپیدمولوژیک مطرح‌کننده این است که مت‌فورمین ممکن است احتمال برخی سرطان‌ها را کاهش دهد. این اطلاعات هنوز در مراحل اولیه هستند و مکانیسم احتمالی آن کاهش سطح انسولین (که به عنوان فاکتور رشد نیز عمل می‌کند) و اثرات سلولی مستقیم ایجاد شده توسط AMPK است. سایر مطالعات بیانگر کاهشی در مرگ‌های قلبی عروقی در انسان‌ها و افزایش در طول عمر موش‌ها است (فصل ۶۰).

سمیت

بیشتر اثرات سمی متفورمین گوارشی می‌باشند (بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، ناراحتی‌های شکمی، اسهال) که حدوداً تا ۲۰٪ بیماران اتفاق می‌افتد. این اثرات وابسته به دوز هستند، اغلب در ابتدای درمان بروز می‌نمایند و معمولاً گذرا هستند. معهذا، مصرف متفورمین ممکن است در ۵-۳٪ از بیماران به علت ناراحتی ناشی از اسهال مداوم ادامه نیابد.

متفورمین در جذب وابسته به کلسیم کمپلکس vit B_{12} – فاکتور داخلی در ایلئوم انتهایی اختلال ایجاد می‌کند، و کمبود vit B_{12} می‌تواند بعد از سال‌ها درمان با متفورمین دیده شود. پایش دوره‌ای کمبود vit B_{12} باید مدنظر باشد، به خصوص در بیمارانی که

1. AMP- activated protein kinase

نوروپاتی محیطی یا کم‌خونی ماکروسیتیک دارند. افزایش مصرف کلسیم می‌تواند از اختلال جذب B_{12} ناشی از متفورمین جلوگیری کند.

گاهی با درمان متفورمین لاکتیک اسیدوز رخ می‌دهد. این حالت در هیپوکسی بافتی که تولید لاکتیک اسید بیشتر است و در نارسایی کلیوی که کلیرانس متفورمین است، بیشتر رخ می‌دهد. تقریباً تمام مواد گزارش شده در بیمارانی بودند که فاکتورهای خطر مربوطه را داشتند و متفورمین در آنها منع مصرف داشت (عدم کفایت کلیوی، کبدی یا قلبی تنفسی؛ الکلیسم). تجویز رادیوکنتراست می‌تواند منجر به نارسایی حاد کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت شود. پس متفورمین باید به طور موقت در روز استفاده از رادیوکنتراست، قطع شود و یک یا دو روز بعد از تأیید اینکه عملکرد کلیوی دچار اخلال نشده است، دوباره شروع شود. عملکرد کلیوی باید در بیماران مصرف‌کننده متفورمین حداقل سالانه چک شود و دوز کمتر باید در بیماران مسن که ذخیره کلیوی محدود دارند و در بیمارانی که eGFR آنها بین ۳۰ و ۴۵ میلی‌متر در دقیقه به ازای ۱/۷۳ مترمربع است، مصرف شود.

تیازولیدین‌دیون‌ها

تیازولیدین‌دیون‌ها (Tzds) موجب کاهش مقاومت به انسولین می‌شوند، Tzdها لیگاندهای **پروکسی زوم** *(PPAR- γ)* هستند که بخشی از خانواده بزرگ گیرنده‌های هسته‌ای استروئیدی و تیروئیدی می‌باشد. گیرنده‌های PPAR در ماهیچه، چربی و کبد یافت می‌شوند. گیرنده‌های PPAR- γ میزان بیان ژن‌های دخیل در متابولیسم گلوکز و لیپید را تعدیل می‌کنند، و نیز انتقال سیگنال‌های انسولین و تمایز آدیپوسیت‌ها و سایر بافت‌ها را تنظیم می‌کنند. اثرات مشاهده شده‌ی تیازولیدین دیون‌ها شامل افزایش بیان انتقال دهندهٔ گلوکز (Glut4, Glut1)، کاهش سطوح اسیدهای چرب آزاد، کاهش خروجی گلوکز کبدی، افزایش آدیپونکتین، و کاهش آزادسازی رزیستین از آدیپوسیت‌ها، و افزایش تمایز پره‌آدیپوسیت‌ها است. همچنین تیازولیدین دیون‌ها باعث کاهش مهارکننده‌ی فعال‌کننده‌ی پلاسمینوژن نوع ۱، ماتریکس متالوپروتئیناز -۹، پروتئین واکنشی C، و اینترلوکین- ۶ می‌شوند. در حال حاضر ۲ تیازولیدین دیون در دسترس می‌باشند: پیوگلیتازون و روسی گلیتازون (جدول ۸-۴۱). زنجیره‌های جانبی متفاوت آنها موجب تفاوت‌هایی در فعالیت درمانی، پروفایل متابولیت‌ها و عوارض جانبی می‌گردد. یک ترکیب قدیمی‌تر یعنی تروگلیتازون به علت سمیت کبدی که تصور می‌شود مربوط به زنجیره جانبی آن است از بازار جمع‌آوری گردیده است.

پیوگلیتازون دارای فعالیت PPAR- α و PPAR- γ است. این دارو طی ۲ ساعت پس از مصرف جذب می‌شود و اگرچه غذا ممکن است جذب آن را به تعویق‌اندازد، اما فراهم‌زیستی آن تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. جذب با مصرف هم‌زمان متوقف‌کننده‌های اسیدهای صفراوی کاهش می‌یابد. پیوگلیتازون توسط CYP2C8 و CYP3A4 به متابولیت‌های فعال متابولیزه می‌شود. فراهمی‌زیستی بسیاری از داروهای دیگری که توسط این آنزیم‌ها تجزیه می‌شوند ممکن است توسط درمان با پیوگلیتازون تحت تأثیر قرار گیرد. این داروها شامل ضدحاملگی‌های خوراکی حاوی استروژن نیز می‌شوند و روش‌های دیگر جلوگیری از حاملگی توصیه می‌شوند. پیوگلیتازون را می‌توان یک بار در روز تجویز کرد. دوز معمول شروع آن ۱۵-۳۰mg در روز و حداکثر ۴۵mg در روز است. پیوگلیتازون به عنوان درمان تک‌دارویی و همچنین در ترکیب با متفورمین، سولفونیل اوره‌ها و انسولین جهت درمان دیابت نوع ۲ تأیید شده است.

روسی‌گلیتازون به سرعت جذب می‌شود و به میزان زیادی به پروتئین اتصال می‌یابد. این دارو در کبد به متابولیت‌هایی با فعالیت جزئی متابولیزه می‌شود که عمدتاً از طریق CYP2C8 و به میزان کمتری توسط CYP2C9 صورت می‌گیرد. دارو به صورت یک بار یا دو بار در روز تجویز می‌شود و دوز کلی معمول آن ۲-۸mg است. در این جمعیت، روسی‌گلیتازون جهت درمانِ دیابت تیپ ۲ به صورت مونوتراپی یا در درمان توأم با سولفونیل اوره یا بیوگوانید یا در درمان ۴ دارویی با بیوگوانید، سولفونیل اوره و انسولین به کار رود.

ترکیب یک تیازولیدین دیون و متفورمین این مزیت را دارد که هیپوگلیسمی ایجاد نمی‌کند.

همچنین این داروها بعضی اثرات دیگر به جز پایین آوردن گلوکز دارند. پیوگلیتازون تری‌گلیسرید را پایین می‌آورد و کلسترول HDL را بدون تأثیر روی کلسترول تام و LDL بالا می‌آورد. روسی گلیتازون کلسترول تام، HDL و LDL را افزایش می‌دهد اما اثر چشم‌گیری روی تری‌گلیسیریدها ندارند. نشان داده شده است که این داروها خصوصیات بیوشیمیایی و بافت‌شناختی بیماری کبد چرب غیرالکلی را بهبود می‌بخشند. به نظر می‌رسد روی عملکرداندوتلیوم اثر مطلوب داشته باشند. پیوگلیتازون تکثیر اینتیمای جدید بعد از گذشتن استنت کرونری را کاهش می‌دهد و روسی گلیتازون میکروآلبومینوری را کاهش می‌دهد.

نگرانی‌ها درباره‌ی بی‌خطر بودن و عوارض جانبی مشکل‌زا به طور چشمگیری استفاده از این داروها را کاهش داده است. یک متاآنالیز روی ۴۲ کارآزمایی بالینی تصادفی با روسی‌گلیتازون نشان داد که این دارو خطر آنژین صدری یا انفارکتوس میوکارد را افزایش

داده است. در نتیجه، استفاده از آن در اروپا ممنوع شد و در ایالات متحده شدیداً محدود شد. یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر بزرگ (مطالعه‌ی RECORD) بعداً نتوانست یافته‌های متاآنالیز را تأیید کند و در نتیجه محدودیت‌ها در ایالات متحده برداشته شد. دارو هم‌چنان در اروپا در دسترس نیست.

احتباس مایعات در تقریباً ۳ تا ۴٪ بیماران دریافت‌کننده‌ی تیازولیدین دیون به تنهایی و به طور شایع‌تری (۱۰ تا ۱۵٪) در بیماران با انسولین درمانی هم‌زمان روی می‌دهد. نارسایی قلبی امکان وقوع دارد و دارو در بیماران کلاس III و IV وضعیت قلبی انجمن قلبی نیویورک منع مصرف دارد (فصل ۱۳ را ببینید). ادم ماکولا یک عارضه‌ی نادر است که وقتی دارو قطع شود، بهبود می‌یابد. کاهش تراکم معدنی استخوانی و افزایش شکستگی‌های غیرمعمول اندام‌ها در زنان برای هر دو ترکیب رخ داده است که به کاهش تشکیل استئوبلاست نسبت داده می‌شود. بقیه‌ی عوارض جانبی شامل کم‌خونی است که می‌تواند به علت اثر ترقیقی ناشی از افزایش پلاسما باشد نه کاهش توده‌ی گلبول قرمز، افزایش وزن رخ می‌دهد، به خصوص وقتی همراه با سولفونیل اوره یا انسولین مصرف شود. بخشی از آن به علت احتباس مایعات است ولی افزایش توده‌ی چربی هم داریم. در کارآزمایی‌های پیش‌بالینی، تومورهای مثانه در موش‌های استفاده‌کننده‌ی پیوگلیتازون دیده شد. گزارش‌های بالینی اولیه نشان داده‌اند که این خطر در انسان نیز می‌تواند وجود داشته باشد. یک مطالعه کوهورت مشاهده‌ای ۱۰ ساله در بیماران مصرف‌کننده پیوگلیتازون، نتوانست ارتباطی با سرطان مثانه پیدا کند. آنالیز یک ذخیره بزرگ چند جمعیتی (۱/۰۱ میلیون نفر در ۵/۹ میلیون نفر – سال) نیز نتوانست ارتباطی بین عرضه تجمعی پیوگلیتازون یا روسی گلیتازون و بروز سرطان مثانه پیدا کند.

تروگلی تازون که اولین داروی این دسته بود به دلیل نارسایی کننده‌ی کبدی، جمع‌آوری شد. هر چند گزارشی از روسی‌گلیتازون و پیوگلی‌تازون در ایجاد آسیب کبدی نشده است، این داروها در بیماران با بیماری کبدی فعال یا بالا بودن ALT قبل از شروع درمان به میزان ۲/۵ برابر طبیعی، منع مصرف دارد. تست‌های عملکرد کبدی باید قبل از شروع درمان و به صورت دوره‌ای بعد از شروع انجام شوند.

داروهایی که روی جذب گلوکز اثر دارند

مهارکننده‌های α- گلوکوزیداز به طور رقابتی آنزیم‌های α-گلوکوزیداز روده‌ای را مهار کرده و تجمع موقتی گلوکز بعد از غذا را با تأخیر در هضم و جذب نشاسته و دی‌ساکاریدها کاهش می‌دهند. **آکاربوز** و **میگلیتول** در ایالات متحده در دسترس هستند و **گلیبوز** در ژاپن، کره، و هند موجود است. آکاربوز و میگلیتول مهارکننده‌های قوی گلوکوآمیلاز، α- آمیلاز، و سوکراز هستند اما اثر کمتری روی ایزومالتاز دارند و تقریباً هیچ اثری روی تره‌هالاز و لاکتاز ندارند. آکاربوز دارای وزن مولکولی و ویژگی‌های ساختاری یک تتراساکارید است و بسیار کم جذب می‌شود. در مقابل، میگلیتول دارای تشابه ساختاری با گلوکز است و جذب می‌شود.

درمان با آکاربوز با ۵۰mg دو بار در روز شروع می‌شود و کم‌کم به ۱۰۰mg سه بار در روز افزایش می‌یابد. این دارو گلوکز بعد از غذا را ۳۰ تا ۵۰٪ کاهش می‌دهد. درمان با میگلیتول با ۲۵mg سه بار در روز شروع می‌شود. دوز نگه‌دارنده اغلب ۵۰mg سه بار در روز است اما بعضی بیماران ممکن است به ۱۰۰mg سه بار در روز نیاز داشته باشند. دارو متابولیه نمی‌شود و از کلیه دفع می‌شود. این دارو نباید در نارسایی کلیه مصرف شود.

عوارض جانبی مهم آنها عبارتند از نفخ، اسهال و درد شکمی که ناشی از رسیدن کربوهیدرات گوارش نیافته به کولون و تخمیر آن به اسیدهای چرب با زنجیر کوتاه است که موجب تولید گاز می‌شود. در مصرف درازمدت، به تدریج این عوارض کاسته می‌شوند، زیرا تماس طولانی با کربوهیدرات موجب افزایش آلفاگلوکوزیداز در ژژونوم و ایلئوم می‌گردد که جذب گلوکز را در بخش دیستال روده کوچک افزایش داده و میزان کربوهیدرات ورودی به کولون را کاهش می‌دهد. هر چند هیپوگلیسمی در درمان تک دارویی یا مصرف همزمان آنها با سولفونیل اوره‌ها دیده شده است. هیپوگلیسمی را بایستی با گلوکز (دکستروز) درمان نمود، نه سوکروز که تجزیه آن مهار شده است. در درمان با آکاربوز در کارآزمایی‌های بالینی یک افزایشی در آمینوترانسفرازهای کبدی به خصوص با دوزهای بیشتر از ۳۰۰mg/d مشاهده شده است. اختلالات با قطع مصرف بهبود می‌یابند.

مهارکننده‌های آلفا گلوکوزیداز به دلیل عوارض گوارشی بارز و کارآیی محدود در کاهش گلوکز، به ندرت در ایالات متحده تجویز می‌شوند.

داروهایی که اثر اینکرتین را تقلید یا طولانی می‌کنند

یک بار خوراکی گلوکز بیش از روش تزریقی تولید انسولین را تحریک می‌کند. این به دلیل آزادسازی هورمون‌های معده‌ای («اینکرتین‌ها») در روش خوراکی است. اینکرتین‌های اصلی پپتید-۱ شبه گلوکاگون (GLP-1) و پپتید محرک انسولین وابسته به گلوکز (GIP) هستند که ترشح انسولین ناشی از گلوکز را تشدید می‌کنند. وقتی GLP-1 در بیماران دیابتی نوع ۲ تزریق شود باعث

آزادسازی انسولین و کاهش سطح گلوکز می‌شود. اثر GLP-1 وابسته به گلوکز است به این صورت که وقتی سطح گلوکز بالا باشد، آزادسازی انسولین کمتر است. به این علت دارای خطر کمتری برای هیپوگلیسمی نسبت به سولفونیل اوره‌ها است. علاوه بر اثرات محرک روی انسولین، GLP-1 دارای اثرات بیولوژیک دیگری نیز هست، مثلاً ترشح گلوکاگون را سرکوب می‌کند، تخلیه‌ی معده را به تأخیر می‌اندازد، و آپوپتوز جزیره‌های انسانی را در گشت کاهش می‌دهد. در حیوانات، GLP-1 غذا خوردن را با یک مکانیسم سیستم عصبی مرکزی مهار می‌کند. بیماری دیابتی نوع ۲ که GLP-1 درمانی دریافت می‌کنند، کمتر گرسنه هستند. معلوم نیست این اثر به دلیل تأخیر در تخلیه‌ی معدوی است یا یک مکانیسم عصبی مرکزی هم وجود دارد.

GLP-1 به سرعت توسط دی‌پپتیدیل پپتیداز- ۴ (DPP-4) و توسط بقیه‌ی آنزیم‌ها مثل‌اندوپپتیداز ۲۴/۱۱ تجزیه می‌شود و توسط کلیه دفع می‌شود. در نتیجه پپتید طبیعی را نمی‌توان به عنوان درمان استفاده کرد. یک رویکرد به این مشکل این است که آنالوگ‌های پایدار متابولیکی یا مشتقات GLP-1 که تحت اثر تجزیه‌ی همان آنزیم‌ها یا دفع کلیوی است، نباشند تولید کنند. ۴ تا از این آگونیست‌های گیرنده‌ی GLP-1، اگزناتید، لیراگلوتید، آلبی‌گلوتید و دولاگلوتید هستند که برای استفاده‌ی بالینی در دسترس‌اند. رویکرد دیگر تولید مهارکننده‌های DPP-4 و افزایش اثر GLP-1 و GIPاندوژن است. ۴ مهارکننده‌ی DPP-4 خوراکی سیتاگلیپتین، ساکساگلیپتین، لینا گلیپتین و آلوگلیپتین در ایالات متحده در دسترس‌اند. یک مهارکننده‌ی دیگر یعنی ویداگلیپتین در اروپا موجود است.

آگونیست‌های گیرنده شبه گلوکاگونی پلی‌پپتید -۱ (GLP-1)

اگزناتید، مشتق اگزندین – ۴ پپتیدی زهری جانور Gila است. شباهت ۵۳٪ به GLP-1 طبیعی دارد و گلیسین جایگزین شده جهت کاهش تجزیه دی‌پپتیل پپتیداز ۴ (DPP-4) را دارد. این یک درمان کمکی تزریقی در آن گروه از افراد مبتلا به دیابتی نوع ۲ و تحت درمان یا متفورین یا سولفونیل اوره‌ها تجویز می‌شود که به گلوکز خون مطلوب دست نیافته‌اند.

اگزناتید به صورت قلم‌های با دوز ثابت (۵mcg و ۱۰mcg) موجود است. این دارو به صورت تزریقی زیرجلدی تا ۶۰ دقیقه از صبحانه و نهار تجویز می‌شود. درمان ۵mcg در روز برای ماه اول آغاز می‌شود. در صورت تحمل حداکثر دوز می‌تواند تا ۱۰mcg دو بار در روز افزایش پیدا کند. اگزناتید LAR یک فرآورده با مصرف یک بار در هفته است که به صورت پودر (۲mg) موجود است. درست قبل از تزریق پودر باید در رقیق‌کننده پخش شود. غلظت آن پس از ۲ ساعت به حداکثر می‌رسد؛ مدت اثر آن ۱۰ ساعت است. اگر بخواهیم اگزناتید را به رژیم قبلی سولفونیل اوره بیفزاییم، دوز داروی خوراکی را باید کاهش دهیم تا هیپوگلیسمی رخ ندهد. مهم‌ترین عوارض جانبی عبارتند از تهوع (در حدود ۴۴٪ موارد). میزان تهوع وابسته به دوز است و با ادامه مصرف اگزناتید کاهش می‌یابد. درمان تکی یا چنددارویی با اگزناتید باعث کاهش ۰/۳ تا ۱/۲٪ در HbA1c می‌گردد. کاهش وزن (در حدود ۳kg-۲) در برخی بیماران گزارش شده که به کنترل بهتر گلوکز کمک کند در کارآزمایی‌های مقایسه‌ای، فرآورده‌های طولانی اثر (LAR) سطح HbA1c را کمی بیشتر از فرآورده‌های دو بار در روز کاهش می‌دهند. اگزناتید تحت فیلتراسیون گلومرولی قرار می‌گیرد، و دارو در بیماران با GFR تخمینی کمتر از ۳۰ml/min مورد تأیید نیست.

آنتی‌بادی‌ها با تیتر بالا علیه اگزناتید در ۶٪ بیماران به وجود می‌آیند و در نیمی از این بیماران کاهش پاسخ گلیسمیک مشاهده شده است.

لیراگلوتید یک آنالوگ محلول GLP-1 استیله شده با اسید چرب است. نیمه عمر آن تقریباً ۱۲ ساعت است که اجازه‌ی تجویز یک بار در روز را می‌دهد. لیراگلوتید جهت درمان دیابت نوع ۲ به عنوان درمان در بیمار با عدم کنترل قد با رژیم غذایی و ورزش و دریافت درمان تأم با متفورمین، سولفونیل اوره و تیازولیدین دیون به کار می‌رود. درمان با دوز ۰/۶mg شروع شده و بعد از یک هفته به ۱/۲mg روزانه افزایش پیدامی‌کند. در صورت نیاز دوز می‌تواند به ۱/۸mg روزانه افزایش یابد. در کارآزمایی‌های بالینی لیراگلوتید باعث کاهش ۱/۵-۰/۸٪ از HbA1c می‌شود؛ کاهش وزن از هیچ تا ۳/۲kg متغیر است. بیشترین اثرات جانبی تهوع (۲۸٪) و استفراغ (۱۰٪) هستند. لیراگلوتید با دوز ۳ میلی‌گرم روزانه برای کاهش وزن تأیید شده است.

آلبیگوتید یک دیمر GLP-1 انسانی است که به آلبومین انسانی جوش خورده است. نیمه عمر آن حدود ۵ روز است و یک حالت ثابت بعد از ۴ تا ۵ هفته از تجویز یک بار در هفته به دست می‌آید. دوز معمول ۳۰mg هفتگی است که به صورت تزریق زیر پوستی است. دارو در یک قلم تزریق – توسط خود حاوی پودر تعبیه شده که درست قبل از تزریق در آب حل می‌شود. کاهش وزن بسیار کمتر از اگزناتید و لیراگلوتید است. بیشترین عوارض تهوع و اریتم محل تزریق بوده‌اند.

دولاگلوتید از دو مولکول آنالوگ GLP-1 تشکیل شده به صورت کووالان به بخش $Fc\ IgG_4$ متصل است. مولکول GLP-1 دارای قسمت‌های آمینواسیدی است که در مقابل DPP-4 مقاومت می‌کنند. نیمه عمر دولاگلوتید تقریباً ۵ روز است. دوز معمول ۰/۷۵mg هفتگی توسط تزریق زیر پوستی است. حداکثر دوز توصیه

شده ۱/۵mg هفتگی است. بیشترین اثرات جانبی تهوع، اسهال و استفراغ بوده‌اند.

تمام آنالوگ‌های GLP-1 ممکن است خطر پانکراتیت را افزایش دهند. به بیماران مصرف‌کننده‌ی این داروها باید گفته شود در صورت احساس درد شدید مداوم بدون توجیه شکمی سریعاً به پزشک مراجعه کنند. در بیماران مصرف‌کننده‌ی اگزناتید، موارد اختلال کلیوی و آسیب حاد کلیوی گزارش شده است. بعضی از این بیماران دارای بیماری کلیوی یا بقیه‌ی فاکتورهای خطر آسیب کلیوی بودند. بعضی از آنها، تهوع، استفراغ و اسهال داشتند و ممکن است که کاهش حجم به ایجاد آسیب کلیوی کمک کرده باشد. هم اگزناتید و هم لیراگلوتید تومورهای سلول ‎-C‎ تیروئیدی (پارافولیکولار) را در جوندگان تحریک می‌کنند. سلول‌های ‎-C‎ تیروئیدی انسانی گیرنده‌های GLP-1 بسیار کمی بیان می‌کنند و ارتباط آن در درمان انسانی معلوم نشده است. با این حال این داروها نباید در افراد با سابقه‌ی قبلی یا خانوادگی سرطان مدولاری تیروئید یا سندرم نئوپلازی غدد متعدد (MEN) نوع ۲ مصرف شوند.

مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز – ۴ ‎(DPP-4)‎

سیتاگلیپتین، به صورت خوراکی ‎100mg‎ یک بار در روز تجویز می‌شود و فراهم‌زیستی خوراکی بیش از ۸۵٪ دارد و غلظت آن طی ۱ تا ۴ ساعت به حداکثر می‌رسد و نیمه عمر آن ۱۲ ساعت است. دارو اساساً در ادرار دفع می‌گردد که این کار توسط ترشح توبولی دارو صورت می‌گیرد. متابولیسم کبدی آن محدود است و به طور گسترده توسط ایزوفرم CYP3A4 و میزان کمتر CYP2C8 صورت می‌گیرد. متابولیت‌ها فعالیت ناچیزی دارند. دوز باید در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی (‎50mg‎ اگر GFR تخمینی ‎30mL/min‎ تا ۵۰ است و ‎25mg‎ اگر کمتر از ‎30ml/min‎ است) کاهش داده شود. سیتاگلیپتین به عنوان تک دارویی و گاه همراه با متفورمین، سولفونیل اوره و تیازولیدین دیون مطالعه شده است. درمان با سیتاگلیپتین با کاهش ۰/۵ تا ۱٪ در $HbA1_C$ همراه است.

عوارض جانبی شایع آن شامل نازوفارنژیت، عفونت سیستم تنفسی فوقانی، سردرد و هیپوگلیسمی (در صورت مصرف با ترشح‌کننده‌های انسولین یا خود انسولین) است. گزارش‌هایی بعد از توزیع دارو در مورد پانکراتیت حاد (کشنده و غیرکشنده) و آلرژی شدید یا واکنش افزایش حساسیت وجود دارد. سیتاگلیپتین در صورت رخداد این سه مورد باید فوراً قطع گردد.

سکساگلیپتین به صورت خوراکی روزانه ۲/۵ تا ‎5mg‎ تجویز می‌شود. دارو طی ۲ ساعت به حداکثر غلظت خود می‌رسد (۴ ساعت جهت ایجاد متابولیت فعال) به صورت ناچیز به پروتئین متصل می‌گردد و تحت تأثیر متابولیسم کبدی با CYP3A4/5 قرار می‌گیرد. متابولیت اصلی آن فعال است و توسط کبد و کلیه دفع می‌گردد. نیمه عمر پلاسمایی آن ۲/۵ ساعت برای سکساگلیپتین ۴/۱ ساعت برای متابولیت فعال آن است. تنظیم دوز در بیماران مبتلا به اختلال کلیوی و در صورت استفاده همزمان با مهارکننده‌های قوی CYP3A4/5 نظیر داروهای ضد ویروس، ضد قارچ و بعضی داروهای ضد باکتری، باید صورت گیرد. مصرف سکساگلیپتین به صورت تک دارویی یا همراه بی‌گوانیدها، سولفونیل اوره و تیازولیدین دیون‌ها مورد تأیید است. در کارآزمایی‌های بالینی، درمان تک‌گیر یا توأم با سیتاگلیپتین باعث کاهش ۰/۴ تا ۰/۹٪ $HbA1_C$ می‌گردد.

عوارض جانبی شامل افزایش میزان عفونت (ادراری یا تنفسی فوقانی)، سردرد، واکنش‌های افزایش حساسیت (کهیر، ادم صورت) است. درمان توأم با افزاینده انسولین با انسولین ممکن است نیازمند کاهش انسولین جهت جلوگیری از هیپوگلیسمی باشد. سکساگلیپتین ممکن است خطر نارسایی قلبی را افزایش دهد. در یک مطالعه بعد از عرضه دارو به بازار، ۱۶۴۹۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفتند، که ۲۸۹ نفر در مصرف‌کنندگان سکساگلیپتین (۳/۵٪) و ۲۲۸ نفر در مصرف‌کنندگان دارونما، (۲/۸) دچار نارسایی قلبی شدند با نسبت خطر ۱/۲۷. بیماران با بیشترین خطر نارسایی کسانی بودند که از قبل زمینه نارسایی قلبی داشتند یا سطح N– انتهایی پیش هورمون پپتید ناتریوریتیک مغزی ‎(NT-pBNP)‎ در آنها افزایش یافته و یا نارسایی کلیوی داشتند.

لینا گلیپتین وقتی به متفورمین، سولفونیل اوره، یا پیوگلیتازون اضافه شود، $HbA1_C$ را ۰/۴ تا ۰/۶٪ کاهش می‌دهد. دوز آن ‎5mg‎ روزانه است و از آنجایی که اکثراً توسط صفرا دفع می‌شود، هیچ نیازی به تنظیم دوز در نارسایی کلیوی نیست.

عوارض جانبی شامل نازوفارنژیت و واکنش‌های افزایش حساسیت (کهیر، آنژیوادم، پوسته پوسته شدن موضعی پوست، افزایش واکنش‌پذیری برونشیال) است. ممکن است خطر پانکراتیت افزایش یابد.

آلوگلیپتین وقتی با متفورمین، سولفونیل اوره یا پیوگلیتازون مصرف شود، سطح $HbA1_C$ را ۰/۶– ۰/۵ درصد کاهش می‌دهد. دوز معمول آن ۲۵ میلی‌گرم روزانه خوراکی است. در بیمارانی که کلیرنس کراتینین آنها ۶۰–۳۰ mL/min است دوز ۱۲/۵ میلی‌گرم مصرف می‌شود و در کلیرنس کمتر از ۳۰ ml/min دوز ۶/۲۵ میلی‌گرم مصرف می‌شود. در مطالعات بالینی، در ۱۱ بیمار از ۵۹۰۲ بیمار مصرف‌کننده آلوگلیپتین (۰/۲٪) و نیز در ۵ بیمار از ۵۱۸۳ بیمار که سایر داروها را دریافت کردند (‎<0/1%‎) پانکراتیت اتفاق افتاد. گزارشاتی مبنی بر وقوع واکنش‌های ازدیاد حساسیت (آنافیلاکسی، آنژیوادم، سندرم استیون – جانسون) وجود دارد. مواردی از نارسایی کبدی نیز گزارش شده است اما مشخص نیست

که بافت آن مصرف آلوگلیپتین باشد. با این حال، در صورت وقوع علایمی از نارسایی کبدی، دارو باید قطع شود.

ویلداگلیپتین (در ایالات متحده در دسترس نیست) سطح $HbA1_C$ را وقتی که رژیم‌درمانی بیماران دیابتی نوع ۲ اضافه شود ۰/۵ تا ۱٪ پایین می‌آورد. دوز آن ۵۰mcg یک یا دو بار در روز است عوارض جانبی شامل عفونت‌های راه هوایی فوقانی، نازوفارنژیت، سرگیجه و سردرد هستند. به ندرت ممکن است هپاتیت ایجاد کند و تست‌های عملکرد کبدی باید برای سال اول درمان هر ۳ ماه یک بار و بعد از آن دوره‌ای انجام شوند.

در مطالعات حیوانی، دوزهای بالای مهارکننده‌های DPP-4 و آگونیست‌های GLP-1 موجب توسعه‌ی غدد مجازی پانکراسی و ایجاد ضایعات پیش بدخیم پانکراتیک داخل اپی‌تلیومی (PanIN) می‌شود که پتانسیل تبدیل به آدنوکارسینوم پانکراسی را دارند. ارتباط در درمان انسان‌ها معلوم نیست و هم‌اکنون هیچ مدرکی وجود ندارد که این داروها موجب سرطان پانکراس در انسان‌ها می‌شوند.

مهارکننده‌های پمپ هم انتقالی سدیم – گلوکز (SGLT2)

گلوکز در گرومرل کلیوی آزادانه فیلتره می‌شود و در توبول پروگزیمال توسط انتقال‌دهنده‌های سدیم – گلوکز (SGLTs) بازجذب می‌شود. انتقال‌دهنده‌های سدیم – گلوکز ۲ (SGLT2) مسئول ۹۰٪ بازجذب گلوکز است، و مهار آن موجب گلیکوزوری و پایین آمدن سطح گلوکز در بیماران نوع ۲ دیابتی می‌شود. مهارکننده‌های SGLT2 کاناگلی فلوزین، داپاگلی فلوزین و امپاگلی فلوزین که همه خوراکی هستند برای استفاده‌ی بالینی تأیید شده‌اند.

کاناگلی فلوزین آستانه‌ی گلیکوزوری را از سطح پلاسمایی تقریبی گلوکز ۱۸۰mg/dL به ۷۰mg/dL تا ۹۰ کاهش می‌دهد. وقتی به تنهایی یا در ترکیب با بقیه‌ی داروها یا انسولین مصرف شود، $HbA1_C$ را ۰/۶ تا ۱ کاهش می‌دهد. همچنین موجب کاهش وزن خفیف ۲kg تا ۵ می‌شود. دوز معمول ۱۰۰mg روزانه است. افزایش دوز به ۳۰۰mg روزانه در بیماران دارای عملکرد کلیوی طبیعی $HbA1_C$ را ۰/۵٪ دیگر کاهش می‌دهد.

داپاگلی فلوزین $HbA1_C$ را وقتی به تنهایی یا در ترکیب با دیگر داروهای خوراکی یا انسولن مصرف شود. ۰/۵ تا ۰/۸٪ کاهش می‌دهد. همچنین موجب کاهش وزن ناچیز ۲kg تا ۴ می‌شود. دوز معمول ۱۰mg روزانه است اما در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی ۵mg روزانه در ابتدای درمان توصیه می‌شود.

امپاگلی فلوزین $HbA1_C$ را وقتی به تنهایی یا در ترکیب با داروهای خوراکی دیگر یا انسولین مصرف شود ۰/۵ تا ۰/۷٪ کاهش می‌دهد. همچنین موجب کاهش وزن ناچیز ۲kg تا ۳ می‌شود. دوز معمول ۱۰mg روزانه است اما ۲۵mg/d هم می‌توان استفاده کرد. در یک مطالعه چند ملیتی پس از عرضه دارو به بازار، ۷۰۲۰ نفر از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که مورد شناخته شده بیماری قلبی عروقی بودند، اضافه کردن امپاگلی‌فلوزین، با پیامد اولیه مرگ ناشی از بیماری قلبی عروقی، سکته قلبی غیرکشنده، یا سکته مغزی غیرکشنده کمتر همراه بود (نسبت خطر، ۰/۸۶ p=0/04) مکانیسم‌هایی دخیل در این مزیت هنوز شناخته نشده‌اند. کاهش وزن، فشارخون کمتر و دیورز ممکن است در میزان مرگ ناشی از نارسایی قلبی در بیماران دریافت‌کننده این دارو نقش داشته باشند، در حالی که میزان سکته قلبی در این بیماران تغییری نداشت.

همان‌طور که انتظار می‌رود کارایی مهارکننده‌های SGLT2 در بیماری مزمن کلیوی کاهش می‌یابد. کاناگلی فلوزین و امپاگلی فلوزین در بیماران با GFR تخمینی کمتر از ۴۵ml/min/۱/۷۳m² منع مصرف دارد. داپاگلی فلوزین در بیماران با GFR تخمینی کمتر از ۶۰ml/min/۱/۷۳m² توصیه نمی‌شود. عوارض اصلی عبارتند از افزایش بروز عفونت‌های تناسلی و ادراری که ۸ تا ۹٪ بیماران را درگیر می‌کند. همچنین دیورز اسموتیک می‌تواند انقباض حجم داخل عروقی و افت فشارخون ایجاد کند. کاناگلی فلوزین و امپاگلی فلوزین موجب افزایش خفیف LDL (۴ تا ۸٪) شدند. در کارآزمایی‌های بالینی، بیمارانی که داپاگلی فلوزین دریافت می‌کردند میزان‌های بالاتر سرطان پستان (۹ مورد در مقایسه با هیچ در بازوی مقایسه) و سرطان مثانه (۹ مورد در مقابل یک عدد در گروه دارونما) داشتند. این میزان سرطان از میزان‌های پیش‌بینی شده در جمعیت دیابتی مرجع یکسان شده از نظر سن بیشتر بودند. گزارش شده است که کاناگلی فلوزین موجب کاهش تراکم معدنی استخوان در مهره‌های کمری و لگن می‌شود. در آنالیز منبع اطلاعات ۸ کارآزمایی بالینی (زمان متوسط ۶۸ هفته)، افزایش در شکستگی به میزان حدود ۳۰٪ در بیماران مصرف کننده کاناگلی فلوزین مشاهده شد. این احتمال وجود دارد که تأثیر بر استخوان فقط مختص کاناگلی فلوزین نباشد و در تمام داروهای این گروه دیده شود. در درمان با این دارو یک افزایش متوسط در شکستگی‌های اندام فوقانی دیده شده است. مشخص نیست که این اثر به علت تأثیر دارو بر سختی استخوان‌ها است یا به دلیل سقوط ناگهانی بیمار در اثر افت فشار خون. تحلیل داده‌های حاصل از مطالعه بالینی ارزیابی تأثیرات قلبی عروقی ناشی از کاناگلی فلوزین نشان داد که میزان خطر قطع پا و ساق پا در گروه مصرف‌کننده این دارو ۲ برابر است؛ در نتیجه در سال ۲۰۱۷، FDA درباره ایمن بودن این دارو و وجود این رابطه بیانیه‌ای صادر کرد. مواردی از وقوع کتواسیدوز دیابتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ که مهارکننده‌های SGLT2 به

صورت off-label استفاده کرده بودند، گزارش شده است. تصور می‌شود در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در صورتی که گلوکز خون افزایش نیابد، باید میزان انسولین را کاهش داد. از آنجایی که بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ که مهارکننده‌های SGLT2 مصرف می‌کنند، احتمالاً سطح گلوکز خون طبیعی دارند، ممکن است تزریق انسولین خود را قطع کنند یا دوز آن را کاهش دهند تا حدی که موجب بروز کتواسیدوز دیابتی در آنها شود. بنابراین، از مهارکننده‌های SGLT2 نباید در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و نیز مبتلایان به دیابت نوع ۲ که کمبود شدید انسولین دارند و مستعد کتوز هستند، استفاده کرد.

سایر داروهای هیپوگلیسمیک

پرامیلین تید یک آنالوگ پلی‌پپتید جزیره‌ای آمیلوئید (IAPP، آمیلین) است. IAPP یک پپتید ۳۷- آمینواسیدی است که در گرانول‌های ترشحی انسولین وجود دارد و با انسولین ترشح می‌شود. این ماده دارای هومولوگی تقریباً ۴۶٪ با پپتید مربوط به ژن کلسی‌توئین است (CGRP، فصل ۱۷ را ببینید) و به طور فیزیولوژیک به صورت فیدبک منفی روی ترشح انسولین عمل می‌کند. در دوزهای فارماکولوژیک IAPP ترشح گلوکاگون را کاهش می‌دهد، با یک مکانیسم میانجی واگی تخلیهٔ معده را آهسته می‌کند، و از طریق مرکزی اشتها را کاهش می‌دهد. پرامیلین تید یک آنالوگ IAPP است که در آن پرولین در جایگاه‌های ۲۵، ۲۸، ۲۹ جابجا شده است. این تغییرات پرامیلین تید را محلول کرد و موجب شده با خود تجمع پیدا نکند و برای مصرف فارماکولوژیک مناسب باشد. پرامیلین تید برای استفاده در بیماران با دیابت نوع ۱ و ۲ درمان شده با انسولین که به سطح گلوکز خون بعد از غذای مورد نظر نرسیده‌اند تأیید شده است. بعد از تزریق زیر پوستی سریعاً جذب می‌شود؛ بعد از ۲۰min به حداکثر می‌رسد، و زمان اثر آن بیش از ۱۵۰min نیست. توسط کلیه متابولیزه و دفع می‌شود، اما حتی در کلیرانس پایین کراتینین تفاوت چشم‌گیری در فراهمی زیستی آن دیده نمی‌شود. این دارو در بیماران دیالیزی ارزیابی نشده است.

پرامیلین تید بلافاصله قبل از غذا تزریق می‌شود؛ دوز از ۱۵mcg تا ۶۰ به صورت زیر پوستی برای بیماران تیپ ۱ و از ۶۰mcg تا ۱۳۰ برای بیماران تیپ ۳ متغیر است. درمان با این دارو باید از پایین‌ترین دوز شروع شده و به سمت بالا تیتر شود. به دلیل خطر هیپوگلیسمی دوز انسولین همراه سریع یا کوتاه اثر در زمان غذا باید ۵۰٪ یا بیشتر، کاهش یابد، پرامیلین باید همیشه به صورت جدا در یک سرنگ مجزا تزریق شود و نمی‌تواند با انسولین مخلوط شود. عوارض جانبی اصلی آن عبارتند از هیپوگلیسمی و علایم گوارشی، شامل تهوع، استفراغ، و آنورکسی. از آنجایی که دارو تخلیه‌ی معده را آهسته می‌کند، بهبود از هیپوگلیسمی به دلیل تأخیر در جذب کربوهیدرات‌های سریع‌الاثر مشکل است.

بیماران انتخابی مبتلا به دیابت تیپ ۱ که با هیپرگلیسمی بعد از غذا مشکل دارند، می‌توانند از پرامیلین تید به طور مؤثری برای کنترل افزایش گلوکز به خصوص در موارد غذایی با کربوهیدرات بالا استفاده کنند. این دارو در بیماران تیپ ۲ دیابتی که می‌توانند از آگونیست‌های گیرنده‌ی GLP-1 استفاده کنند مفید نیست.

کلسولام هیدروکلرید وقفه‌دهنده‌ی اسید صفراوی و پایین‌آورنده‌ی کلسترول است که برای بیماران دیابتی تیپ ۲ که داروهای دیگر مصرف می‌کنند یا با رژیم غذایی و ورزش قادر به کنترل کافی قند خود نبوده‌اند، به عنوان یک داروی ضد هیپرگلیسمی تأیید شده است. مکانیسم عمل دقیق آن معلوم نیست اما حدس زده می‌شود باعث اختلال در چرخه‌ی روده‌ای کبدی و کاهش فعال‌سازی گیرنده‌ی X فارنسوئید (FXR) می‌شود. FXR یک گیرنده‌ای هسته‌ای با اثرات متعدد روی متابولیزم کلسترول، گلوکز و اسید صفراوی است. اسیدهای صفراوی لیگاندهای طبیعی برای FXR هستند. به علاوه، دارو می‌تواند جذب گلوکز را مختل کند. در کارآزمایی‌های بالینی، این دارو غلظت HbA1c را ۰/۳ تا ۰/۵٪ کاهش داد. عوارض جانبی شامل مشکلات گوارشی (یبوست، سوءهاضمه، نفخ) هستند و همچنین این دارو می‌تواند هیپرتری گلیسرید که به طور شایع در افراد با تیپ ۲ دیابت رخ می‌دهد را بدتر کند.

بروموکریپتین، آگونیست دوپامین، در مطالعات تصادفی دارای گروه شاهد دارونما HbA1c را در مقایسه با سطح پایه ۰ تا ۰/۲٪ و در مقایسه با دارونما ۰/۴ تا ۰/۵٪ کاهش داد. مکانیسمی که توسط آن سطح گلوکز را پایین می‌آورد معلوم نیست. عوارض جانبی اصلی تهوع، خستگی، گیجی، استفراغ و سردرد هستند.

کلسولام و بروموکریپتین دارای کارایی بسیار خفیفی در کاهش سطح گلوکز هستند و استفاده از آنها برای این منظور زیر سؤال است.

درمان بیماران مبتلا به دیابت

تغذیه

یک تغذیه متعادل سنگ بنای درمان دیابت است. توصیه می‌شود که نحوه مصرف مواد غذایی اصلی که درصد زیادی از رژیم غذایی را به خود اختصاص می‌دهند (کربوهیدرات، پروتئین، و چربی)، براساس عادت غذایی فرد، علایق غذایی و اهداف مورد نظر، برای هر بیمار به طور جداگانه برنامه‌ریزی شوند. به طور عموم، اغلب بیماران مبتلا به دیابت حدود ۴۵ درصد از کالری مورد نیاز خود را از کربوهیدرات‌ها، ۳۵-۲۵ درصد از چربی‌ها، و ۳۵-۱۰ درصد از پروتئین‌ها تأمین می‌کنند. محدود کردن مصرف کربوهیدرات و جایگزین کردن بعضی از چربی‌های تک اشباع نشده، مانند روغن

زیتون، روغن کانولا، دانه‌های روغنی و آووکادو، می‌تواند میزان تری‌گلیسیرید را کاهش و میزان کلسترول HDL را افزایش دهد. رژیم غذایی مدیترانه‌ای (رژیم سرشار از گردو، بادام، فندق و روغن زیتون) میزان کنترل قند خون را بهبود بخشیده و خطر وقوع حوادث قلبی عروقی و سکته‌های مغزی را کاهش می‌دهد و محدود کردن کالری و کاهش وزن، یک هدف مهم برای همه بیماران چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

آموزش

آموزش بیمار و خانواده‌اش بخش مهمی از مراقبت‌های لازم برای بیمار است. بیمار باید به طور کامل از نوع دیابت خود آگاه شود و متوجه مسئولیت خود برای کنترل قند خونش باشد (کادر فواید کنترل دقیق قند در دیابت را مطالعه کنید). بر کنترل و نظارت خود بیمار بر میزان قند خونش باید تأکید شود به ویژه اگر بیمار انسولین یا عوامل محرک ترشح انسولین خوراکی که می‌توانند باعث هیپوگلیسمی شوند، مصرف می‌کند. بیمارانی که انسولین مصرف می‌کنند باید از نحوه عمل انسولین به خوبی آگاه باشند. بیمار باید بداند که چگونه می‌تواند دوز انسولین پایه‌ای را که مصرف می‌کند تشخیص دهد و نیز باید بتواند دوز انسولین سریع اثر خود را بر اساس میزان کربوهیدرات مصرفی در هر وعده غذایی تنظیم کند. درباره تنظیم دوز انسولین در زمان ورزش و عفونت باید به بیمار آگاهی داد. بیمار و اعضای خانواده‌اش باید درباره علایم و نشانه‌های هیپوگلیسمی اطلاعات داشته باشند.

اهداف گلیسمیک

کرایتریای مؤسسه دیابت آمریکا برای کنترل قابل قبول قند خون عبارتند از: HbA_{1c} کمتر از ۷ درصد (۵۳ mmd/mol) و گلوکز قبل از غذا ۱۳۰-۹۰ mg/dL (۷/۲-۵ mmd/L) و گلوکز یک ساعت پس از غذا ۱۸۰mg/dL (۱۰mmol/L) و گلوکز دو ساعت پس از غذا ۱۵۰mg/dL (۸/۳mmol/L). اگرچه HbA_{1c} هدف مناسبی برای بیمارانی که تحت درمان با تغییر شیوه زندگی و درمان یوگلیسمی هستند، می‌باشد، اما باید در بیمارانی که انسولین یا داروهای افزایش دهنده تولید انسولین مصرف می‌کنند، تعدیل شود چرا که این بیماران در معرض خطر بالای هیپوگلیسمی هستند. کنترل کمتر سختگیرانه گلوکز خون برای کودکان، بیماران با سابقه هیپوگلیسمی شدید، بیماران با امید به زندگی کم، و بیماران با بیماری‌های جدی عروق کوچک و بزرگ مناسب است. برای بیماران مسن و نحیف HbA_{1c} بیشتر از ۸ درصد مناسب در نظر گرفته می‌شود.

درمان

درمان باید شخص محور و براساس نوع دیابت بیمار و نیازهای خاص و بیمار طراحی شود.

الف) دیابت نوع ۱

در اغلب بیماران دیابتی نوع ۱، حداقل ۳ یا ۴ نوبت تزریق انسولین در روز برای حفظ گلوکز خون در حد کافی و ایمن لازم است. ترکیبی از آنالوگ‌های انسولین سریع اثر و آنالوگ‌های انسولین طولانی اثر این امکان را می‌دهد که بتوان جایگزینی مناسب برای انسولین فیزیولوژیک فراهم کرد. در کل، در بالغین مبتلا به دیابت نوع ۱، تعداد واحدهای انسولین روزانه مورد نیاز برابر است با وزن بیمار برحسب پوند تقسیم بر ۴، یا حاصلضرب ۰/۵۵ در وزن بیمار برحسب کیلوگرم. تقریباً ۴۰ درصد از دوز کل انسولین مورد نیاز روزانه، می‌تواند انسولین لازم پایه را تأمین کند، و بقیه این حجم، انسولین لازم برای پوشش وعده‌های غذایی و میان وعده‌های بیمار را تأمین کرده و امکان تصحیح گلوکز خون را فراهم می‌کند. البته این اعداد یک مقدار تقریبی است و باید برای هر بیمار میزان

جدول ۸-۴۱. مثال‌هایی از رژیم‌های انسولینی شدید با استفاده از آنالوگ‌های انسولین سریع اثر (انسولین لیسپرو، آسپارت، یا گلولیزین) و **NPH**، یا انسولین دتمیر، گلارژین، یا دگلودک در یک مرد ۷۰ کیلوگرمی مبتلا به دیابت نوع ۱.

	قبل از صبحانه	قبل از ناهار	قبل از شام	وقت خواب
آنالوگ انسولین سریع اثر	۵ واحد	۴ واحد	۶ واحد	ــــ
انسولین NPH	۳ واحد	۳ واحد	۲ واحد	۹-۸ واحد
یا				
آنالوگ انسولین سریع اثر	۵ واحد	۴ واحد	۶ واحد	ــــ
انسولین گلارژین یا دگلودک	ــــ	ــــ	ــــ	۱۶-۱۵واحد
انسولین دتمیر	۷-۶واحد	ــــ	ــــ	۹-۸واحد

۱- فرض می‌شود بیمار حدوداً ۷۵ گرم کربوهیدرات در صبحانه، ۶۰ گرم در نهار، و ۹۰ گرم در شام مصرف می‌کند.

۲- دوز آنالوگ‌های انسولین سریع اثر می‌تواند ابتدا ۲ واحد افزایش یابد اگر کربوهیدرات اضافی (۳۰-۱۵ گرم) مصرف شود یا قبل از وعده غذایی، گلوکز مصرف شود.

۳- انسولین گلارژین یا انسولین دتمیر باید در تزریق‌های جداگانه مصرف شوند.

فواید کنترل دقیق قند در دیابت

یک مطالعه درازمدت آینده‌نگر تصادفی بر روی ۱۴۴۱ بیمار دیابتی نوع ۱ در ۲۹ مرکز پزشکی در سال ۱۹۹۲ گزارش کرد که کنترل قند خون در نزدیکی حد طبیعی موجب تأخیر در شروع و آهسته کردن پیشرفت عوارض میکروواسکولار و نوروپاتیک دیابت در طی دوره پیگیری ۱۰ ساله شده است. (گروه تحقیقاتی آزمون کنترل دیابت و عوارض [DCCT]، ۱۹۹۳). در گروهی که به شدت درمان شده بودند، متوسط هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) ٪۷/۲ (طبیعی، کمتر از ٪۶) و متوسط گلوکز خون ۱۵۵mg/dl به دست آمد، در حالی که در گروهی که به طور سنتی درمان شده بودند متوسط هموگلوبین گلیکوزیله ($HbA1_C$) ٪۸/۹ و متوسط گلوکز خون ۲۲۵mg/dL بود. در طی دوره مطالعه که به طور متوسط ۷ سال بود، کاهش تقریبی ٪۶۰ در رتینوپاتی، و نوروپاتی دیابتی در گروه کنترل شدید در مقایسه با گروه کنترل استاندارد وجود داشت.

به علاوه، مطالعه DCCT مفهوم «خاطره گلیسمیک» را تعریف نمود که شامل فواید درازمدت هر دوره‌ای از تنظیم دقیق قند خون است. در یک دوره پیگیرانه ۶ ساله، هر دو گروه تحت درمان (معمولی و بسیار دقیق)، سطح گلیسمیک مشابه داشته‌اند و میزان پیشرفت ضخامت انتیما – مدیای کاروتید یکسان بوده است. با این حال، در گروه درمانی بسیار دقیق، ضخامت انتیما به میزان قابل توجهی کمتر پیشرفت کرده است.

مطالعه آینده‌نگر بر روی دیابت در انگلستان (UKPDS) یک مطالعه تصادفی بسیار گسترده بود که جهت بررسی آثار کنترل شدید قند با انواع مختلف درمان انجام شد و تأثیرات کنترل فشار خون در بیماران دیابتی نوع ۲ را بررسی نمود. مجموع ۳۸۶۷ بیمار دیابتی نوع ۲ تازه تشخیص داده شده طی ۱۰ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. نسبت قابل ملاحظه‌ای از این بیماران چاق و دچار هیپرتانسیون بودند. به بیماران درمان با رژیم غذایی تنها و یا درمان شدید با انسولین، کلرپروپامید، گلی‌بوراید یا گلی‌پیزاید داده شد. متفورمین گزینه‌ای برای بیمارانی بود که به درمان‌های دیگر پاسخ مناسبی نداشتند. کنترل شدید فشار خون به عنوان یک متغیر اضافه شد و جهت این منظور از مهارکننده‌های ACE، بتابلوکر و یا در بعضی موارد از مهارکنندهٔ کانال کلسیم استفاده شد.

نشان داده شد که کنترل شدید دیابت به همراه کاهش HbA1c از ٪۹/۱ به ٪۷ موجب کاهش خطر عوارض میکروواسکولار در مقایسه با درمان سنتی (عمدتاً با رژیم غذایی تنها که $HbA1_c$ را به ٪۷/۹ کاهش داده بود) گردیده است. عوارض قلبی – عروقی برای هیچ درمان خاصی کاهش یا افزایش پیدا نکرد. درمان با متفورمین تنها موجب کاهش خطر بیماری ماکروواسکولار (انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی) گردید. بررسی اپیدمیولوژیک این مطالعه نشان می‌دهد که به ازای هر ٪۱ کاهش A_{1c}، خطر عوارض میکروواسکولار ٪۳۷، مرگ ناشی از دیابت ٪۲۱، و انفارکتوس میوکارد ٪۱۴ کاهش می‌یابد.

همچنین تنظیم دقیق فشار خون در این بیماران دیابتی، تأثیر شگرفی بر بیماری میکروواسکولار (و همچنین عواقب معمول مربوط به افزایش فشارخون) در این بیماران دیابتی داشته است. بررسی اپیدمیولوژیک این مطالعه نشان می‌دهد که به ازای هر ۱۰mmHg کاهش فشار سیستولیک، خطر عوارض میکروواسکولار دیابت ٪۱۳، هر نوع عارضهٔ مرتبط با دیابت ٪۱۲، مرگ ناشی از دیابت ٪۱۵، و انفارکتوس میوکارد ٪۱۱ کاهش می‌یابد.

پایش پس از مطالعه نشان داد که با گذشت ۵ سال از اتمام UKPDS، فواید چنین درمانی همچنان باقی بوده و کاهش خطر انفارکتوس میوکارد قابل توجه است. فواید درمان با متفورمین حفظ شده است.

این مطالعات نشان می‌دهند که کنترل دقیق قند خون در هر دو گروه بیماران نوع ۱ و نوع ۲ مفید است.

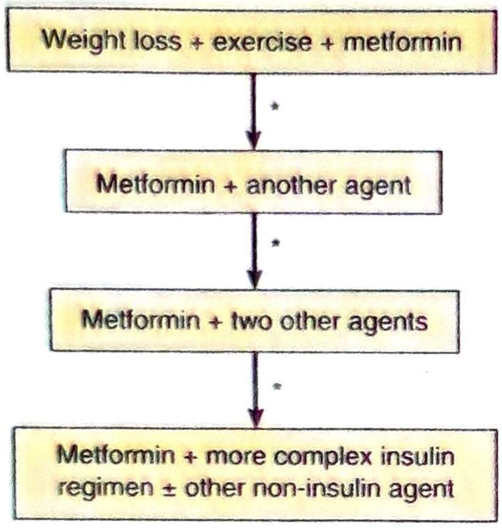
انسولین لازم به دقت محاسبه شود. در این میان بیمارانی که بیماری دیابت آنها به تازگی تشخیص داده شده، بیمارانی که هنوز تولید انسولین‌اندوژن در بدن آنها ادامه دارد، بیمارانی که مدت طولانی مبتلا به دیابت بوده‌اند و به انسولین حساس هستند، بیماران مبتلا به نارسایی چشمگیر کلیوی، و یا سایر کمبودهای غدد درون ریز، نیاز به انسولین کمتری دارند. نیاز به انسولین در بیماران چاق، در دوره جوانی، و در طول تریسمتر آخر بارداری افزایش می‌یابد. جدول ۸-۴۱ رژیم‌های حاوی آنالوگ‌های انسولین سریع اثر و آنالوگ‌های انسولین پایه را برای یک بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ با وزن ۷۰ کیلوگرم نشان می‌دهد. اگر بیمار از پمپ انسولین استفاده می‌کند، سرعت انفوزیون انسولین پایه وی باید به صورت ۰/۶ واحد در هر ساعت در طول ۲۴ ساعت تنظیم شود به جز در ساعت ۴ صبح و ۸ صبح که در هر ساعت باید ۰/۷ واحد انسولین تزریق شود (down phanomen). نسبت انسولین لازم عبارت است از ۱ واحد به ازای هر ۱۲ گرم کربوهیدرات به علاوه ۱ واحد به ازای هر ۵۰mg/dL (۲/۸mmol/L) گلوکز خون بالاتر از سطح گلوکز هدف که ۱۲۰ mg/dL (۶/۷mmol/L) است.

ب) دیابت نوع ۲

طبیعی کردن سطح گلوکز خون می‌توانـد بـا کـاهش وزن و بهبـود حساسیت بیمار به انسولین در بیماران چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ به دست آید. ترکیبی از محدود کردن کالری دریافتی و افزایش فعالیت ورزشی برای موفقیت در اجرای برنامه کاهش وزن لازم است. آگـاه کردن بیماران از عوارض کنتـرل غیـر دقیـق و ضـعیف قنـد خـون ممکن است بعضی از آنها را برای تلاش جهت کاهش وزن تشویق کند. در بعضی از بیماران انتخابی، درمان دارویی یا جراحـی بایـد در نظر گرفتـه شـود. اورلیسـتات، فنتـرمین/ توپیرامـات، لورکاسـرین، نالترکسون به همراه بوپروپیون آهسته رهش، لیراگلوتید با دوز بـالا داروهایی هستند که برای کاهش وزن بـه همـراه اسـتفاده از رژیـم غذایی و برنامه ورزشی مناسب تأیید شـده‌انـد. جراحـی باریاتریـک (Roux-en-Y، حلقـه دوره، اسـلیو معـده، دایـورژن بیلوپانکراتیـک /سوئیچ دئودنوم) معمـولاً بـا کـاهش وزن قابـل توجـه و رمسـیون (فروکش کردن) دیابت همراه است.

بیماران غیر چاق مبتلا بـه دیابـت نـوع ۲ اغلـب تجمـع چربـی احشایی دارند – که در اصطلاح به آنها بیماران با وزن طبیعی و چاقی متابولیکی گفته می‌شود– در این بیماران تأکید کمتری بر کاهش وزن می‌شود اما توصیه به فعالیت ورزشی منظم بسیار اهمیت دارد.

داروهای متعددی برای رسیدن به کنترل قند خون در بیماران دیـابتی نوع ۲ ممکن است لازم باشد (شکل ۶–۴۱) به استثنای مـواردی کـه منع مصرف وجود دارد، درمان دارویی باید تغییرات شدید شیوه زندگی (رژیم و ورزش)، آموزش خود – کنترلی دیابت، و مصـرف متفـورمین شروع شود. زمانی که درمان بالینی با متفورمین (تک دارویی) شکست خـورد، بایـد داروی دوم اضـافه شـود. داروهـای انتخـابی مـی‌تواننـد سولفونیل اوره، رپاگلینید یـا ناتگلینیـد، پیوگلیتـازون، آگونیسـت‌هـای گیرنده GLP-1، مهارکننده‌ای DPP-4، مهارکننده‌های SGLT2، و انسولین باشد. در انتخاب داروی دوم، باید به مواردی هم چون کارایی دارو، خطـر هیپوگلیسـمی، تـأثیر دارو روی وزن، عـوارض جـانبی، و سمیت دارو توجه کرد. در بیمارانی که بعد از حذف یک وعده غـذایی حاوی کربوهیدرات زیاد (مانند شـام) دچار هیپرگلیسـمی مـی‌شـوند، مصرف یک داروی افزایش دهنده تولید انسـولین کوتـاه اثـر قبـل از صرف غذا، می‌تواند سطوح گلوکز خون را در حد قابل قبـولی کنتـرل کند. بیمارانی که به انسولین بسیار مقاوم هستند ممکن اسـت کاندیـد مناسبی برای مصرف پیوگلیتازون باشند. در بیمارانی که خیلی نگـران افـزایش وزن خـود هسـتند، مـی‌تـوان آگونیسـت گیرنـده GLP-1، مهارکننده DPP-4، و یا مهارکننده SGLT2 تجویز کرد، البته میـزان کاهش درمان با این داروها خیلی زیـاد نیسـت. اگـر مصـرف دو دارو کافی نبود، داروی سوم باید اضافه شود، اگرچه اطلاعات موجود درباره کارایی درمان ترکیبی محدود است.



* Step taken if needed to reach individualized HbA_{1c} target after ~ 3 months.

شکل ۶–۴۱. الگوریتم پیشنهادی بـرای درمـان دیابـت تیـپ ۲. ۷ گـروه اصلی داروها متفورمین، سـولفونیل اوره‌هـا (شـامل ناتگلینیـد، رپاگلینیـد)، پیوگلیتـازون، آگونیسـت‌هـای گیرنـدۀ SGLP-1، مهارکننـدۀ DPP-4؛ مهارکننده‌های SGLT2، انسولین‌ها. (مهارکننـده‌هـای α- گلوکوزیـداز، کلسولام، پراملینتید، و بروموکریتپین آورده نشده‌اند چون کارایی محدود و عوارض جانبی چشم‌گیر دارند.

در مواقعی که ترکیب داروهـای خـوراکی و تزریـق آگونیسـت گیرنده GLP-1 نتواند سطح گلوکز خون را به خـوبی کنتـرل کنـد، درمان با انسولین باید مدنظر قرار گیرد. رژیم‌های متفاوت انسـولین ممکن است مؤثر باشد. در ساده‌ترین روش یک انسولین متوسط یـا طولانی اثر در هنگام شب به داروهای خوراکی اضافه مـی‌شـود تـا سطح گلوکز ناشتای خون را کنترل کند و به تنظیم گلوکز خـون در طول روز کمک کند. اگر کنترل سطح گلوکز روزانـه دچـار اشـکال است، تجویز انسولین از پیش مخلوط شده قبـل از صـبحانه و شـام می‌تواند کمک کننده باشد. اگر این رژیم نتواند کنتـرل کـافی روی گلوکز خون ایجـاد کنـد و یـا میـزان هیپوگلیسـمی را بـه صـورت غیرمنتظره بالا ببرد، یک رژیم حاوی بولوس انسولینی پایه قوی‌تـر (انسولین پایه طولانی اثر) در ترکیب با آنـالوگ سـریع اثـر قبـل از صرف غذا می‌تواند جایگزین شود. نشان داده شده اسـت کـه ادامـه دادن مصرف متفورمین همراه با تزریق انسولین مفید است. فلذا باید مصرف متفورمین تداوم یابد. پیوگلیتازون را مـی‌تـوان بـا انسـولین مصرف کرد، اما این آگونیست‌های گیرنده GLP-1، مهارکننده‌های DPP-4، و مهارکننده‌های SGLT2 در بعضی از بیماران مـی‌تواننـد

سودمند باشد. هزینه، پیچیدگی و خطر عوارض جانبی داروها باید در زمان انتخاب داروی مناسب برای مصرف همزمان با انسولین درمانی در بیمار در نظر گرفته شود.

عوارض حاد دیابت

الف) هیپوگلیسمی

واکنش‌های هیپوگلیسمی رایج‌ترین عوارض درمان با انسولین می‌باشد. این واکنش ممکن است در هر بیماری که داروی خوراکی تحریک کننده تولید انسولین مصرف می‌کند (مثل سولفونیل اوره آز، مگلی تینید، و آنالوگ‌های دی فنیل آلانین) اتفاق افتد، به خصوص اگر بیمار مسن باشد، بیماری کلیوی یا کبدی داشته باشد، یا داروهای خاص دیگری مصرف کند که متابولیسم سولفونیل اوره را تغییر دهد (مثل فنیل بوتازون، سولفانامیدها، وارفارین). این واکنش در مصرف سولفونیل اوره طولانی اثر بیشتر اتفاق می‌افتد.

ایجاد سریع هیپوگلیسمی در افرادی که آگاهی هیپوگلیسمی در آنها سالم است موجب ایجاد نشانه‌های فعالیت بیش از حد اتونومیک سمپاتیک تاکی‌کاردی، تپش قلب، تعریق و لرزش) و پاراسمپاتیک (تهوع، گرسنگی) می‌شود و ممکن است در صورت عدم درمان به تشنج و کما پیشرفت نماید.

در افرادی که در معرض حملات مکرر هیپوگلیسمی در طی کنترل شدید قند می‌شوند، سیگنال‌های هشداردهنده اتونومیک هیپوگلیسمی کمتر روی می‌دهند و یا اصلاً وجود ندارند. این وضعیت خطرناک اکتسابی «عدم آگاهی از هیپوگلیسمی» نامیده می‌شود. وقتی که بیماران فاقد نشانه‌های زودرس هشداردهنده گلوکز پایین باشند ممکن است اقدامات لازم را به موقع انجام ندهند. در بیماران مبتلا به هیپوگلیسمی مداوم درمان نشده، تظاهرات بیش از حد بودن انسولین ممکن است ایجاد شوند (گیجی، ضعف، رفتارهای عجیب، کما، تشنج) که در این هنگام ممکن است قادر نباشند تا مواد حاوی گلوکز را به صورت بی‌خطر ببلعند. از طریق جلوگیری از حملات مکرر هیپوگلیسمیک ممکن است هوشیاری نسبت به هیپوگلیسمی را بازگردانند. یک گردنبند، دستبند یا کارت در کیف جهت شناسایی و همچنین فرمی از گلوکز با جذب سریع باید توسط هر فرد دیابتی که درمان دارویی می‌گیرد حمل گردد.

کلیه تظاهرات هیپوگلیسمی به سرعت با تجویز گلوکز از بین می‌روند. جهت افزایش جذب، قند ساده یا گلوکز و ترجیحاً به صورت مایع باید داده شود. در موارد هیپوگلیسمی خفیف که بیمار به هوش و قادر به بلع غذا می‌باشد، باید قرص‌های دکستروز، ژل گلوکز یا هر نوشیدنی یا غذای حاوی قند داده شود. اگر بیمار در اثر هیپوگلیسمی شدید دچار بیهوشی یا کاهش سطح هوشیاری شود، درمان انتخابی تزریق ۱ میلی‌گرم گلوکاگون زیر جلدی یا داخل عضلانی می‌باشد که بیمار را معمولاً در عرض ۱۵ دقیقه به هوش می‌آورد تا بتواند قند را مصرف کند. در تمام موارد اختلال شدید هوشیاری، باید سرویس اورژانس پزشکی فراخوانده شود. تیم اورژانس با انفوزیون وریدی ۵۰-۲۰ میلی‌لیتر بولوس از محلول گلوکز ۵۰ درصد طی ۲ تا ۳ دقیقه می‌تواند به بهبود هوشیاری بیمار کمک کند.

ب) کمای دیابتی

۱. *کتواسیدوز دیابتی* - کتواسیدوز دیابتی (DKA) یک اورژانس پزشکی تهدیدکنندهٔ حیات است که بر اثر عدم کفایت یا فقدان انسولین روی می‌دهد. DKA اغلب در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ ایجاد می‌شود (به ندرت در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ دیده می‌شود). این اختلال نوعاً در بیماران زیر روی می‌دهد: افرادی که دیابت نوع ۱ در آنها تازه تشخیص داده شده یا درمان با انسولین را قطع کرده‌اند، و به ندرت افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که همزمان به شرایط استرس‌زایی نظیر سپسیس یا پانکراتیت دچار می‌شوند یا استروئید با دوز بالا دریافت می‌کنند. DKA در بیماران استفاده‌کننده از پمپ انسولین بیشتر اتفاق می‌افتد. پذیرش و همکاری ضعیف از سوی بیمار - به علت دلایل روانشناسی یا کمبود آموزش - یکی از دلایل عمده DKA است به خصوص در بیمارانی که این اتفاق مدام تکرار می‌شود. علایم و نشانه‌ها عبارتند از تهوع، استفراغ، درد شکمی، تنفس عمیق و آهسته (کوسمال)، تغییر در وضعیت ذهنی، افزایش کتون‌ها و گلوکز خون و ادرار، و PH خون شریانی کمتر از ۷/۳ و بیکربنات کمتر از ۱۵mmol/L.

اساس درمان DKA عبارت است از تجویز مایع شدید و کافی از راه وریدی، تجویز انسولین، حفظ سطح پتاسیم و سایر الکترولیت‌ها. تجویز مایع و انسولین باید براساس نیازهای هر بیمار باشد و به ارزیابی و تعدیل مکرر نیاز دارد. توجه بسیار دقیق به وضعیت آب بدن و عملکرد کلیوی، سطح سدیم و پتاسیم، سرعت اصلاح گلوکز و اسمولالیتهٔ پلاسما لازم است. تجویز مایع معمولاً با سالین نرمال آغاز می‌شود. انسولین انسانی رگولار باید از راه وریدی و معمولاً با دوز ۰/۱ واحد بر کیلوگرم در ساعت شروع شود.

۲. *سندرم هیپراسمولار هیپرگلیسمیک* - سندرم هیپراسمولار هیپرگلیسمیک (HHS) در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ روی می‌دهد و با هیپرگلیسمی و دهیدراتاسیون شدید مشخص می‌شود. این اختلال با دریافت ناکافی مایع خوراکی (به ویژه در سالمندان)، با بیماری‌های دیگر، مصرف داروهایی که قند خون را افزایش می‌دهند یا موجب دهیدراسیون می‌شوند (نظیر فنی‌توئین، استروئیدها، دیورتیک‌ها، یا مسددهای کانال کلسیم)، و با دیالیز صفاقی و همودیالیز ارتباط دارد. علایم تشخیصی اصلی عبارتند از

کاهش وضعیت ذهنی و حتی تشنج، گلوکز پلاسمایی بیشتر از ۶۰۰mg/Dl و اسمولالیتهٔ سرم محاسبه شده بیشتر از ۳۲۰mmol/L. افراد مبتلا به HHS اسیدوتیک نیستند (مگر در مواردی که DKA و HHS توأماً روی دهند).

اساس درمان HHS عبارت است از تجویز مایع شدید و کافی و برقراری هومئوستاز گلوکز و الکترولیت‌ها؛ سرعت اصلاح این متغیرها را باید به دقت زیر نظر گرفت. تجویز انسولین با دوز کم ممکن است لازم باشد.

عوارض مزمن دیابت

علایم بالینی دیررس دیابت میلتوس شامل یکسری از تغییرات پاتولوژیکی است که عروق خونی بزرگ و کوچک، اعصاب محیطی و مرکزی، پوست و عدسی چشم‌ها را درگیر می‌کند. این ضایعات منجر به افزایش فشار خون، بیماری مزمن مرحله انتهایی کلیوی، کوری، نوروپاتی محیطی و اتونوم، قطع‌اندام تحتانی، سکته قلبی، و حوادث مغزی عروقی می‌شود. این عوارض دیررس با طول مدت ابتلا به دیابت متعاقب شروع بلوغ و میزان کنترل قند خون مرتبط است. در دیابت نوع ۱، بیماری مزمن مرحله انتهایی کلیوی در حدود ۴۰ درصد بیماران اتفاق می‌افتد، که کمتر از بیماران دیابتی نوع ۲ است که حدود ۲۰ درصد گرفتار می‌شوند. بیماری رتینوپاتی پرولیفراتیو در بیماران هر دو نوع دیابت اتفاق می‌افتد، اما به میزان کمی شیوع آن در بیماران دیابت نوع ۱ بیشتر است. (۲۵ درصد بعد از ۱۵ سال از شروع بیماری). در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱، عوارض بیماری مزمن مرحله انتهایی کلیوی یکی از دلایل اصلی مرگ و میر بیماران است، در حالی که در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ درگیری عروق بزرگ (ماکروواسکولار) که منجر به سکته قلبی و مغزی می‌شوند، از دلایل اصلی مرگ بیماران است. مصرف سیگار به طور چشمگیری خطر عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار را در بیماران دیابتی افزایش می‌دهد.

خلاصه داروهای مورد استفاده در دیابت

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
انسولین‌ها				
• سریع‌الاثر: لیسپرو، آسپارت، گلولیزین، رگولار استنشاقی • کوتاه‌الاثر: رگولار • متوسط‌الاثر: NPH • طولانی‌الاثر: دتمیر، گلارژین، دگلودک	گیرندهٔ انسولین را فعال می‌کند.	گلوکز خون را کاهش می‌دهد.	دیابت نوع ۱ و ۲	تزریقی (زیرجلدی یا داخل وریدی). مدت متغیر است (متن را ببینید). سمیت: هیپوگلیسمی، افزایش وزن، لیپودیستروفی (نادر)
سولفونیل اوره‌ها				
• گلیپیزید • گلیبورید • گلیمپیرید • گلیکلازید	افزایش تولید انسولین: بستن کانال‌های پتاسیم در سلول‌های بتا، افزایش آزادسازی انسولین	در بیمارانی که سلول‌های بتا واجد عملکرد دارند، سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد.	دیابت نوع ۲	خوراکی. مدت ۱۰ تا ۲۴ ساعت. سمیت: هیپوگلیسمی، افزایش وزن
• تولازامید، تولبوتامید، کلرپروپامید، استوهگزامید: سولفونیل اوره‌های قدیمی، قدرت کمتر، سمیت بیشتر، به ندرت تجویز می‌شوند.				
آنالوگ‌های مگلیتینید؛ مشتق دی‌فنیل آلانین				
• رپاگلینید، نانگلینید • میتی گلیند[1]	افزایش تولید انسولین: مشابه سولفونیل اوره‌ها همراه با قدری	در بیمارانی که سلول‌های بتای واجد عملکرد دارند،	دیابت نوع ۲	خوراکی. آغاز بسیار سریع اثر. مدت ۵ تا ۸ ساعت. نانگلینید کمتر از ۴ ساعت. سمیت: هیپوگلیسمی

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
	همپوشانی در محل اتصال	سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد.		
بیگوانیدها				
• متفورمین	فعال کردن AMP کیناز، کاهش گلوکونئوژنز کبدی و کلیوی.	گلوکز خون را کاهش می‌دهد.	دیابت نوع ۲	خوراکی. حداکثر غلظت پلاسمایی پس از ۲ تا ۳ ساعت. سمیت: اختلالات گوارشی، اسیدوز لاکتیک (نادر). در اختلال عملکرد کبدی – کلیوی، نارسایی احتقانی قلب، وضعیت‌های هیپوکسی – اسیدوز، الکلیسم نباید تجویز شود.
مهارکننده‌های آلفا – گلوکوزیداز				
• اکاربوز، میگلیتول • وگالیبوز	مهار آلفا – گلوکوزیدازهای روده‌ای	تبدیل نشاسته و دی ساکاریدها را به مونوساکاریدها کاهش می‌دهد. هیپوگلیسمی پس از غذا را کاهش می‌دهد.	دیابت نوع ۲	خوراکی. آغاز سریع، سمیت: اختلالات گوارشی. در اختلالات عملکرد کبدی – کلیوی، بیماری‌های روده‌ای نباید تجویز شود.
تیازولیدین دیون‌ها				
• پیوگلیتازون روسیگلیتازون	تنظیم بروز ژن با اتصال به PPAR- γ و PPAR- α	مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد.	دیابت نوع ۲	خوراکی. طویل‌الاثر (بیش از ۲۴ ساعت). سمیت: احتباس مایع، ادم، کم خونی، افزایش وزن، ادم ماکولا، شکستگی استخوان در زنان، در بیماری کبدی، نارسایی احتقانی قلب نباید تجویز شود. ممکن است بیماری قلبی را تشدید کند.
آگونیست گیرنده پلی‌پپتید شبیه گلوکاگون- ۱ (GLP-1)				
• اگزناتید، لیراگلوتید، آلبی‌گلوتید، دولاگلوتید	آنالوگ GLP-1: به گیرنده‌های GLP-1 متصل می‌شود.	گلوکز پس از غذا را کاهش می‌دهد؛ آزادسازی انسولین با واسطهٔ گلوکز را افزایش می‌دهد، سطح گلوکاگون را کاهش می‌دهد، سرعت تخلیهٔ معده را کاهش می‌دهد، اشتها را کاهش می‌دهد.	دیابت نوع ۲ فقط لیراگلوتید: چاقی	تزریقی (زیرجلدی). سمیت: تهوع، سردرد، استفراغ، بی‌اشتهایی، کاهش وزن خفیف، پانکراتیت، تومور سلول‌های C در جوندگان.
مهارکننده دی‌پپتید پپتیداز- ۴ (DPP- 4)				
• سیتاگلیپتین، سکساگلیپتین، لیناگلیپتین،	تجزیهٔ GLP-1 را مهار می‌کند. سطح	گلوکز پس از غذا را کاهش می‌دهد؛	دیابت نوع ۲	خوراکی. نیمه عمر در حدود ۱۲ ساعت. ۲۴ ساعت طول مدت اثر است. سمیت:

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کابردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
آلوگلیپتین، ویلداگلیپتین[1]	GLP-1 خون را افزایش می‌دهد.	آزادسازی انسولین یا واسطهٔ گلوکز را افزایش می‌دهد، سطح گلوکاگون را کاهش می‌دهد، سرعت تخلیهٔ معده را کاهش می‌دهد، اشتها را کاهش می‌دهد.		رینیت، عفونت‌های تنفسی فوقانی، سردرد، پانکراتیت واکنش‌های آلرژیک نادر.
مهارکننده‌های پمپ هم‌انتقالی گلوکز – سدیم[2] (SGLT2)				
کاناگلیفلوزین، داپاگلیفلوزین، امپاگلیفلوزین	بازجذب کلیوی گلوکز را مهار می‌کند.	افزایش گلیکوزوری، کاهش سطوح گلوکز پلاسما	دیابت نوع ۲	خوراکی، نیمه عمر تقریباً ۱۰ تا ۱۴ ساعت. سمیت: عفونت‌های تناسلی و ادراری، پلی‌اوری، پروریت، تشنگی، دیورز اسموتیک، یبوست
آنالوگ پلی‌پپتید آمیلوئید جزیره‌ای				
پراملینتید	آنالوگ آمیلین؛ به گیرنده‌های آمیلین متصل می‌شود.	گلوکز پس از غذا را کاهش می‌دهد: سطح گلوکاگون را کاهش می‌دهد، سرعت تخلیهٔ معده را کاهش می‌دهد، اشتها را کاهش می‌دهد.	دیابت نوع ۱ و ۲	تزریقی (زیرجلدی). آغاز سریع. نیمه عمر در حدود ۴۸ دقیقه. سمیت: تهوع، بی‌اشتهایی، هیپوگلیسمی، سردرد
سکستر اسید صفراوی				
کوله‌سولام هیدروکلرید	متصل شونده به اسید صفراوی، کاهنده‌ی قند خون از طریق نامعلوم	کاهنده قند	دیابت نوع ۲	خوراکی، مدت اثر ۲۴ ساعت. سمیت یبوست، سوءهاضمه، گاز شکم
آگونیست دوپامین				
بروموکریپتین	آگونیست گیرنده‌ی D_2؛ کاهش گلوکز از طریق مکانیسم‌های نامعلوم	کاهش سطوح گلوکز	دیابت نوع ۲	خوراکی، فعالیت ۲۴ ساعته. سمیت: تهوع، استفراغ، گیجی، سردرد.

۱) *در آمریکا در دسترس نیست.*

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
SULFONYLUREAS	
Acetohexamide[1]	Generic, Dymelor
Chlorpropamide	Generic, Diabinese
Gliclazide[1]	Generic, Diamicron
Glimepiride	Generic, Amaryl
Glipizide	Generic, Glucotrol, Glucotrol XL
Glyburide	Generic, Diaβeta, Micronase, Glynase PresTab
Tolazamide	Generic, Tolinase
Tolbutamide	Generic, Orinase
MEGLITINIDES	
Repaglinide	Generic, Prandin
Mitiglinide	
D-PHENYLALANINE DERIVATIVE	
Nateglinide	Generic, Starlix
BIGUANIDE	
Metformin	Generic, Glucophage, Glucophage XR
METFORMIN COMBINATIONS	
Glipizide plus metformin	Generic, Metaglip
Glyburide plus metformin	Generic, Glucovance
Pioglitazone plus metformin	ACTOplus Met
Repaglinide plus metformin	Prandi-Met
Rosiglitazone plus metformin	Avandamet
Saxagliptin plus metformin	Kombiglyze
Sitagliptin plus metformin	Janumet
Linagliptin plus metformin	Jentadueto
Alogliptin plus metformin	Kazano
Dapagliflozin plus metformin	Xigduo
Canagliflozin plus metformin	Invokamet
Empagliflozin plus metformin	Synjardy
THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVES	
Pioglitazone	Generic, Actos
Rosiglitazone	Avandia

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
THIAZOLIDINEDIONE COMBINATION	
Pioglitazone plus glimepiride	Duetact
Alogliptin plus pioglitazone	Oseni
Rosiglitazone plus glimepiride	Avandaryl
ALPHA GLUCOSIDASE INHIBITORS	
Acarbose	Generic, Precose
Miglitol	Glyset
Voglibose	
GLUCAGON LIKE POLYPEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS	
Exenatide	Byetta
Liraglutide	Victoza
Albiglutide	Tanzeum, Eperzan
Dulaglutide	Trulicity
DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS	
Linagliptin	Tradjenta
Saxagliptin	Onglyza
Sitagliptin	Januvia
Alogliptin	Nesina
Vildagliptin[1]	
SODIUM GLUCOSE CO TRANSPORTER 2 INHIBITORS	
Canagliflozin	Invokana
Dapagliflozin	Farxiga
Empagliflozin	Jardiance
SODIUM GLUCOSE CO TRANSPORTER INHIBITORS COMBINATION	
Empagliflozin plus linagliptin	Glyxambi
ISMISCELLANEOUS DRUGSLET AMYLOID POLYPEPTIDE ANALOG	
Pramlintide	Symlin
BILE ACID SEQUESTRANT	
Colesevelam hydrochloride	Welchol
DOPAMINE RECEPTOR AGONIST	
Bromocriptine	Generic, Parlodel, Cycloset
GLUCAGON	
Glucagon	Generic

See Table 41-5 for insulin preparations.

[1]Other combinations are available.

[2]Not available in the United States.

منابع

Action to Control Cardiovascular Risks in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545.

Adler AI et al: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. Br Med J 2000;321:412.

ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560.

Ahmadian M et al: PPARγ signaling and metabolism: The good, the bad and the future. Nat Med 2013;19:557.

American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2013;36(Suppl 1):S67.

Andrianesis V, Doupis J: The role of kidney in glucose homeostasis—SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. Expert Rev Clin Pharmacol 2013;6:519.

Bennett WL et al: Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154:602. Erratum in: Ann Intern Med 2011;155:67.

Butler PC et al: A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? Diabetes Care 2013;36:2118.

Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26(Suppl 1):S5.

Gaede P et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580.

Guo S: Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: Insights from mouse models to disease mechanisms. J Endocrinol 2014;220:T1.

Inzucchi SE et al: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2015;58:429.

Karagiannis T et al: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344:e1369.

Kitabchi A et al: Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1541.

Lefebvre P et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiol Rev 2009;89:147.

Levin D et al: Pioglitazone and bladder cancer risk: A multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. Diabetologia 2015;58:493.

Miyazaki Y, DeFronzo RA: Rosiglitazone and pioglitazone similarly improve insulin sensitivity and secretion, glucose tolerance and adipocytokines in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2008;10:1204.

Nauck M: Incretin therapies: Highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Diabetes Obes Metab 2016;18:203.

Nwose OM, Jones MR: Atypical mechanism of glucose modulation by colesevelam in patients with type-2 diabetes. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2013;6:75.

Ratner RE et al: Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long term glycemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: A 1-year randomized controlled trial. Diabetic Med 2004; 21:1204.

Reitman ML et al: Pharmacogenetics of metformin response: A step in the path toward personalized medicine. J Clin Invest 2007;117:1226.

Rizzo M et al: Non-glycemic effects of pioglitazone and incretin-based therapies. Expert Opin Ther Targets 2013;17:739.

Rosenstock J, Ferrannini E: Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. Diabetes Care 2015;38:1638.

Standl E, Schnell O: Alpha-glucosidase inhibitors 2012—cardiovascular considerations and trial evaluation. Diab Vasc Dis Res 2012;9:163.

Switzer SM et al: Intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 2012;41:89.

Tuccori M et al: Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. BMJ 2016;352:i1541.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies: UKPDS 49. JAMA 1999;281:2005.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703.

پاسخ مطالعهٔ موردی

بیمار مقاومت به انسولین قابل توجهی دارد، و حدود ۱۲۵ واحد انسولین روزانه دریافت می‌کند (حدود ۱ واحد به ازاء هر کیلوگرم). وی اطلاعات کمی درباره دستورالعمل نحوه کنترل دیابت خود دارد. بیمار نوروپاتی محیطی، پروتئین اوری، سطح کم کلسترول HDL، و فشار خون دارد. بیمار تحت مداخله‌های چند فاکتوری قرار می‌گیرد تا وزن، سطح گلوکز، و فشارخونش کنترل شود. به بیمار توصیه می‌شود سیگار کشیدن را ترک کند. بیمار برای شرکت در کلاس‌های آموزشی درباره دیابت راهنمایی می‌شود و یک دستورالعمل شخصی از آموزش دهنده دیابت و متخصص تغذیه دریافت می‌کند. درمان با متفورمین دوباره برای بیمار شروع می‌شود و دوز انسولین وی کاهش داده می‌شود. سپس به بیمار مهارکننده گیرنده GLP1، داده می‌شود. بیمار ۸ کیلوگرم از وزن خود را در مدت ۳ سال از دست می‌دهد و موفق می‌شود انسولین را قطع کند. بیمار کنترل عالی بر سطح گلوکز خود با HbA1c ۶/۵ درصد دارد که با مصرف ترکیب متفورمین، اکسناتید، و گلی‌میپرید به دست آمده است. درمان فشارخون بیمار به خوبی انجام می‌شود و ترشح آلبومین ادراری بیمار به ۱۵۶۹mg/g کراتینین کاهش می‌یابد. اطلاعات این بیمار به خوبی نشان می‌دهد که کاهش وزن در بیماران چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ برای کنترل سطح گلوکز بسیار مهم است. همچنین نشان می‌دهد که افزودن ساده دوز انسولین همیشه نتیجه‌بخش نیست. ترکیب متفورمین با سایر عوامل دارویی خوراکی و تزریق غیرانسولینی می‌تواند انتخاب درمانی مناسبی برای بیمار باشد.

فصل

۴۲

مواد مؤثر در هومئوستاز مواد معدنی استخوانی

Daniel D. Bike, MD, PhD

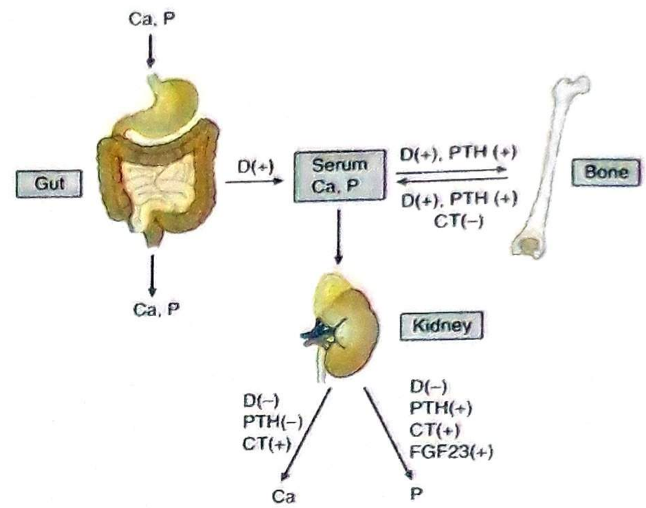
مطالعه موردی

یک مرد ۶۵ ساله برای ارزیابی و درمان استئوپوروز احتمالی از طرف پزشک عمومی خود به شما ارجاع شده است. علت مراجعه اولیه او کمردرد بوده است. رادیوگرافی ستون مهره‌ها تغییرات دژنراتیو را در مهره‌های کمری و ضایعات گوه شکل را مهره‌های سینه‌ای نشان می‌دهد. بیمار چندین سال است که سیگار (تا ۲ بسته در روز) و الکل (۲ تا ۴ لیوان شراب با ناهار و بیشتر در آخر هفته) مصرف می‌کند. بیمار سابقه برونشیت مزمن دارد (احتمالاً به دلیل سیگار) و به همین دلیل، بارها تحت درمان خوراکی با پردنیزون قرار گرفته است. او اکنون ۱۰mg پردنیزون در روز مصرف می‌کند. در معاینه، قوز در مهره‌های سینه‌ای و حساسیت در دق با مشت بر روی مهره‌های سینه‌ای وجود دارد. دراندازه‌گیری DEXA، مهره‌های کمری در محدوده نرمال بود اما طبق نظر رادیولوژیست احتمال قرائت گمراه‌کننده به علت تغییرات در دژنراتیو وجود دارد. در آزمون سنجش تراکم استخوان، Tscore (میزان انحراف معیار تراکم استخوان از جمعیت جوان سالم) در گردن ران ۲/۲- است. چه اقدامات تشخیصی بیشتری را توصیه می‌کنید؟ کدام درمان را باید آغاز کرد؟

■ فارماکولوژی پایه

کلسیم و فسفات مهمترین مواد معدنی در تشکیل استخوان و همچنین از مهمترین مواد معدنی در عملکرد سلولی هستند. به این دلیل، بدن انسان به یک سری مکانیسم پیچیده جهت تنظیم دقیق هومئوستاز کلسیم و فسفر بدن نیاز دارد (شکل تنظیم دقیق هومئوستاز کلسیم و فسفر بدن نیاز دارد (شکل ۱-۴۲). تقریباً ۹۸٪ از کل ۲kg-۱ کلسیم بدن و ۸۵٪ از ۱kg فسفر بدن در استخوان‌ها که مخزن اصلی این مواد معدنی است، یافت می‌شود. این عملکردها پویا بوده و به طور مداوم در حال بازسازی استخوان و تبادل مواد معدنی استخوان با مایع خارج سلولی است. استخوان اسکلت اصلی بدن را تشکیل می‌دهد و فضای لازم جهت خون‌سازی را فراهم می‌سازد. این ارتباط بیش از یک رابطه‌ی ساختاری است و هم عناصر مغز استخوان روی پروسه‌ای استخوانی اثر می‌گذارند و هم عناصر استخوانی روی پروسه‌های خون‌سازی اثر دارند. در پیری و در بیماری‌های تغذیه‌ای مثل آنورکسی عصبی و چاقی مرضی، چربی در مغز استخوان تجمع می‌یابد، که نشان‌دهنده‌ی یک تعامل بین چربی مغز استخوان و استخوان است. بنابراین، اختلالات هومئوستاز مواد معدنی استخوان نه تنها در عملکرد سلولی به طور گسترده اثر می‌گذارد (نظیر کزاز، کما، ضعف عضلات) بلکه منجر به اختلال در اسکلت بدن (نظیر استئوپوروز با شکستگی استخوان) و کاهش ظرفیت خونسازی (نظیر استئوپوروز شیرخواران) می‌گردد.

کلسیم و فسفات از طریق روده وارد بدن می‌شوند. رژیم معمول آمریکایی روزانه حاوی ۱۰۰۰mg -۶۰۰ کلسیم می‌باشد که تقریباً ۲۵۰mg-۱۰۰ آن جذب می‌شود. این ارقام نشانگر جذب خالص است، چون هم جذب (عمدتاً در دوازدهه و ابتدای ژژنوم) و



شکل ۱-۴۲. مکانیسم‌هایی که در هومئوستاز معدنی استخوان شرکت دارند. غلظت کلسیم و فسفر در سرم به وسیله سه هورمون $D(OH)_2$ ۲۵ و ۱ و هورمون پاراتیروئید (PTH) و FGF23 از طریق اثرات آنها بر روی جذب روده‌ای و استخوان و دفع از کلیه کنترل می‌شود. PTH و $D(OH)_2$ ۲۵ و ۱ میزان ورود کلسیم و فسفر استخوان به داخل سرم را افزایش می‌دهند و سنتز استخوان را نیز تحریک می‌کنند. $D(OH)_2$ ۲۵ و ۱ میزان جذب روده‌ای کلسیم و فسفات را نیز افزایش می‌دهد. $D(OH)_2$ ۲۵ و ۱ میزان دفع ادراری Ca و P را کاهش می‌دهد، در حالی که PTH میزان دفع ادراری کلسیم را کاهش داده ولی میزان دفع فسفر را افزایش می‌دهد. FGF23 ترشح کلیوی فسفات را تحریک می‌کند. کلسی‌تونین هورمونی است که برای هومئوستاز کلسیم کمتر حیاتی می‌باشد، لیکن در غلظت‌های فارماکولوژیک با مهار تخریب استخوان و تحریک ترشح کلیوی کلسیم و فسفر می‌تواند موجب کاهش کلسیم و فسفر گردد. اثرات بس‌تورد ممکن است اثرات را تغییر دهند. به عنوان مثال $D(OH)_2$ ۲۵و۱ دفع ادراری کلسیم را به طور غیرمستقیم از طریق افزایش جذب روده‌ای کلسیم و مهار ترشح PTH، افزایش می‌دهد و ممکن است دفع ادراری فسفات را نیز به علت افزایش جذب روده‌ای آن و تحریک تولید FGF23، افزایش دهد.

هم ترشح (عمدتاً در ایلئوم) رخ می‌دهند. فسفر موجود در رژیم غذایی آمریکاییان تقریباً برابر با مقدار کلسیم است. معهذا، کفایت میزان جذب آن (بالاخص در ژژنوم) بالاتر است و بسته به غذای مصرفی ۹۰-۷۰٪ آن جذب می‌شود. در حالت ثبات، دفع کلیوی کلسیم و فسفر با جذب روده‌ای آنها در تعادل است. به طور کلی، بالغ بر ۹۸٪ کلسیم پالایش شده و ۸۵٪ فسفات پالایش شده توسط کلیه بازجذب می‌گردد. عبور کلسیم و فسفات از اپی‌تلیوم روده و کلیه به دقت تنظیم می‌گردد. بیماری‌های ذاتی روده (نظیر بیماری اسپروی غیرگرمسیری) یا کلیه (نظیر نارسایی مزمن کلیه) هومئوستاز معدنی استخوانی را مختل می‌کند.

دو هورمون تنظیم‌کننده اصلی هومئوستاز کلسیم و فسفات عبارتند از **هورمون پاراتیروئید (PTH)**، **فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23)** و استروئیدی به نام **ویتامین D**. از طریق متابولیت فعال آن یعنی **۱، ۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D ($1,25(OH)_2D$)** (شکل ۲-۴۲). نقش کلسی‌تونین (CT) در بزرگسالی چندان حیاتی نیست اما طی حاملگی و شیردهی نقش مهم‌تری دارد. وقت لغت ویتامین D بدون پسوند به کار رود هم به ویتامین D_2 (ارگوکلسیفرول) و هم ویتامین D_3 (کوله کلسیفرول) اشاره می‌کند و همچنین متابولیت‌های ویتامین D_2 و D_3 را هم شامل می‌شود. ویتامین D_2 متابولیت‌های با ویتامین D_3 و متابولیت‌هایش فقط در زنجیره‌ی فرعی که حاوی یک پیوند دوگانه بین C-۲۲-۲۳ و یک گروه متیل در C-۲۴ هستند، تفاوت می‌کنند (شکل ۳-۴۲)، ویتامین D یک پروهورمون است چون باید متابولیزه شود تا فعالیت زیستی پیدا کند (شکل ۳-۴۲). ویتامین D_3 در پوست تحت تابش اشعه فرابنفش B (UVB) مثلاً در نور آفتاب از پیش‌ساز خود یعنی ۷- دهیدروکلسترول تولید می‌شود. محصول اولیه یعنی پیش - ویتامین D_3 تحت یک ایزومرازاسیون حساس به حرارت به ویتامین D_3 تبدیل می‌شود. پیش‌ساز ویتامین D_2 ارگوسترول است که در گیاهان و قارچ‌ها (قارچ خوراکی) یافت می‌شود. این هم تحت تبدیل مشابهی با ویتامین D_2 تحت اشعه‌ی UVB قرار می‌گیرد. در نتیجه ویتامین D_2 فقط از رژیم غذایی به دست می‌آید، در حالی که ویتامین D_3 از پوست یا رژیم غذایی، یا هر دو به دست می‌آید. متابولیزه بعدی این دو نوع از ویتامین D مشابه است و طبق آنچه برای ویتامین D_3 در شکل ۳-۴۲ آمده می‌باشد. اولین مرحله ۲۵- هیدروکسیلاسیون ویتامین D به ۲۵- هیدروکسی ویتامین D (۲۵[OH]D) است. تعدادی از آنزیم‌ها در کبد و سایر بافت‌ها این عمل را انجام می‌دهند، که از بین آنها CYP2R1 مهم‌ترین است. سپس ۲۵D(OH) در کلیه و بقیه جاهای به هورمون فعال ۲۵،۱- دی‌هیدروکسی ویتامین D (۱،۲۵ $[OH]_2D$) متابولیزه می‌شود. PTH تولید ۱،۲۵ $[OH]_2D$ را در کلیه تحریک می‌کند، در حالی که FGF23 مهاری است. سطح بالای فسفات و کلسیم خون همچنین تولید ۱،۲۵ $[OH]_2D$ را بخشی توسط اثر روی FGF23 (فسفات بالا تولید FGF23 را تحریک می‌کند) و PTH را مهار می‌کند)، مهار می‌کنند، ۱،۲۵ $[OH]_2D$ تولید خود را مهار می‌کند اما آنزیم ۲۴- هیدروکسیلاز (CYP24A1) را تحریک می‌کند، که کاتابولیسم ۱،۲۵ $[OH]_2D$ را شروع، تولید PTH را سرکوب، و تولید FGF23 را تحریک می‌کند که همه، سطح ۲۵،۱ $[OH]_2D$ را

کاهش می‌دهند. بقیه‌ی بافت‌ها هم $1,25[OH]_2D$ را تولید می‌کنند؛ کنترل این تولید از نوع کلیوی متفاوت است، که بعداً توضیح داده می‌شود. تعامل پیچیده میان PTH، FGF23، و $1,25[OH]_2D$ با جزئیات بعداً شرح داده می‌شود.

خلاصه: $1,25[OH]_2D$ تولید PTH را مانند کلسیم مهار می‌کند، اما تولید FGF23 را تحریک می‌کند. فسفات ترشح PTH و FGF23 را تحریک می‌کند. PTH تولید $1,25[OH]_2D$ را تحریک و FGF23 تولید آن را مهار می‌کنند. $1,25[OH]_2D$ و PTH هم تشکیل و هم جذب استخوانی را تحریک می‌کنند که قسمتی از آن به دلیل تحریک تکثیر و تمایز استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها است. هم PTH و هم $1,25[OH]_2D$ احتباس کلیوی کلسیم را بیشتر می‌کنند، اما PTH دفع کلیوی فسفات را مانند FGF23 تحریک می‌کند، در حالی که $1,25[OH]_2D$ بازجذب کلیوی فسفات را تحریک می‌کند.

سایر هورمون‌ها (نظیر کلسی‌تونین، پرولاکتین، هورمون رشد، انسولین، هورمون تیروئید، گلوکوکورتیکوئیدها و استروئیدهای جنسی) هومئوستاز کلسیم و فسفر را در شرایط فیزیولوژی خاص تحت تأثیر قرار می‌دهند و به عنوان تنظیم‌کننده‌های ثانویه می‌توانند در نظر گرفته شوند. کاهش و یا افزایش غیرطبیعی این هورمون‌های تنظیم کننده ثانویه در مقایسه با PTH، FGF23 و ویتامین D موجب اختلال چندانی در کلسیم و فسفر نمی‌گردند، ولی با این وجود، بعضی از این هورمون‌های ثانویه، بالاخص کلسی‌تونین، گلوکوکورتیکوئیدها و استروژن‌ها جهت مصارف درمانی مفید هستند و در بخش‌های دیگر مورد بحث قرار می‌گیرد.

علاوه بر این هورمون‌های تنظیم‌کننده، کلسیم و فسفات و سایر یون‌ها نظیر سدیم و فلوراید و تعدادی از داروها (بیس فسفونات‌ها، پلیکامایسین و دیورتیک‌ها) نیز هومئوستاز کلسیم و فسفات را تغییر می‌دهند.

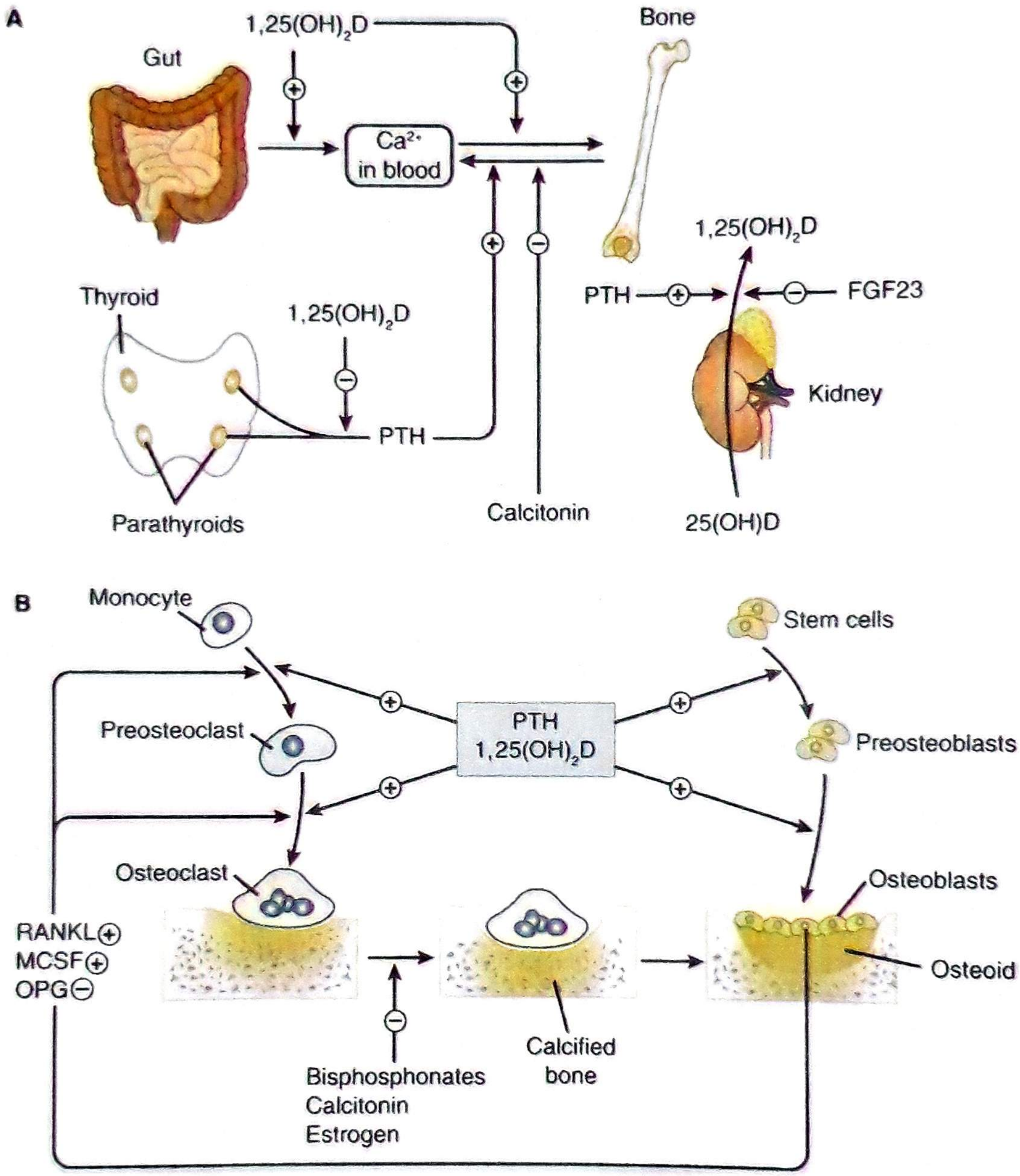
هورمون‌های اصلی تنظیم‌کننده هومئوستاز مواد معدنی استخوان

هورمون پاراتیروئید

هورمون پاراتیروئید (PTH) یک هورمون پپتیدی تک‌زنجیره‌ای است که از ۸۴ اسید آمینه تشکیل شده است. این هورمن در غده پاراتیروئید به صورت پیش‌ساز و متشکل از ۱۱۵ اسید آمینه تولید می‌شود و قبل از ترشح، ۳۱ اسید آمینه انتهای آن جدا می‌گردند. درون غده، پروتئازی که به کلسیم حساس است وجود دارد که قادر به شکستن هورمون سالم به قطعات کوچکتر است و این یک مکانیسم محدود ساختن تولید PTH توسط کلسیم (CaSR) است. مکانیسم دوم شامل گیرنده‌های حساس به کلسیم است که با تحریک آن توسط Ca، تولید و ترشح PTH کاهش می‌یابد. غده پاراتیروئید همچنین حاوی گیرنده ویتامین VDR)D) و آنزیم CYP27B1 است که متابولیت فعال ویتامین D یعنی $1,25[OH]_2D$ را تولید کرده و منجر به کاهش تولید PTH توسط $1,25[OH]_2D$ در گردش یا تولیدی می‌گردد. همچنین $1,25[OH]_2D$، CaSR را تحریک می‌کند که غده‌ی پاراتیروئید را به سرکوب توسط کلسیم حساس‌تر می‌کند. فعالیت بیولوژیک آن در قسمت انتهایی آن قرار دارد، به طوری که "1-34PTH" صناعی (در دسترس به صورت تری‌پاراتید) کاملاً فعال است. البته، یک فرم از PTH با حداکثر طول ,rhPTH 1-84) **Natpara**) اخیراً از طرف FDA برای درمان کم‌کاری پاراتیروئید تأیید شده است که یک آنالوگ PTHrP دارد (**abaloparatide**). از دست دادن دو اسید آمینه اولی از اسید آمینه‌های انتهای آمینی موجب از بین رفتن فعالیت عمده بیولوژیک می‌شود.

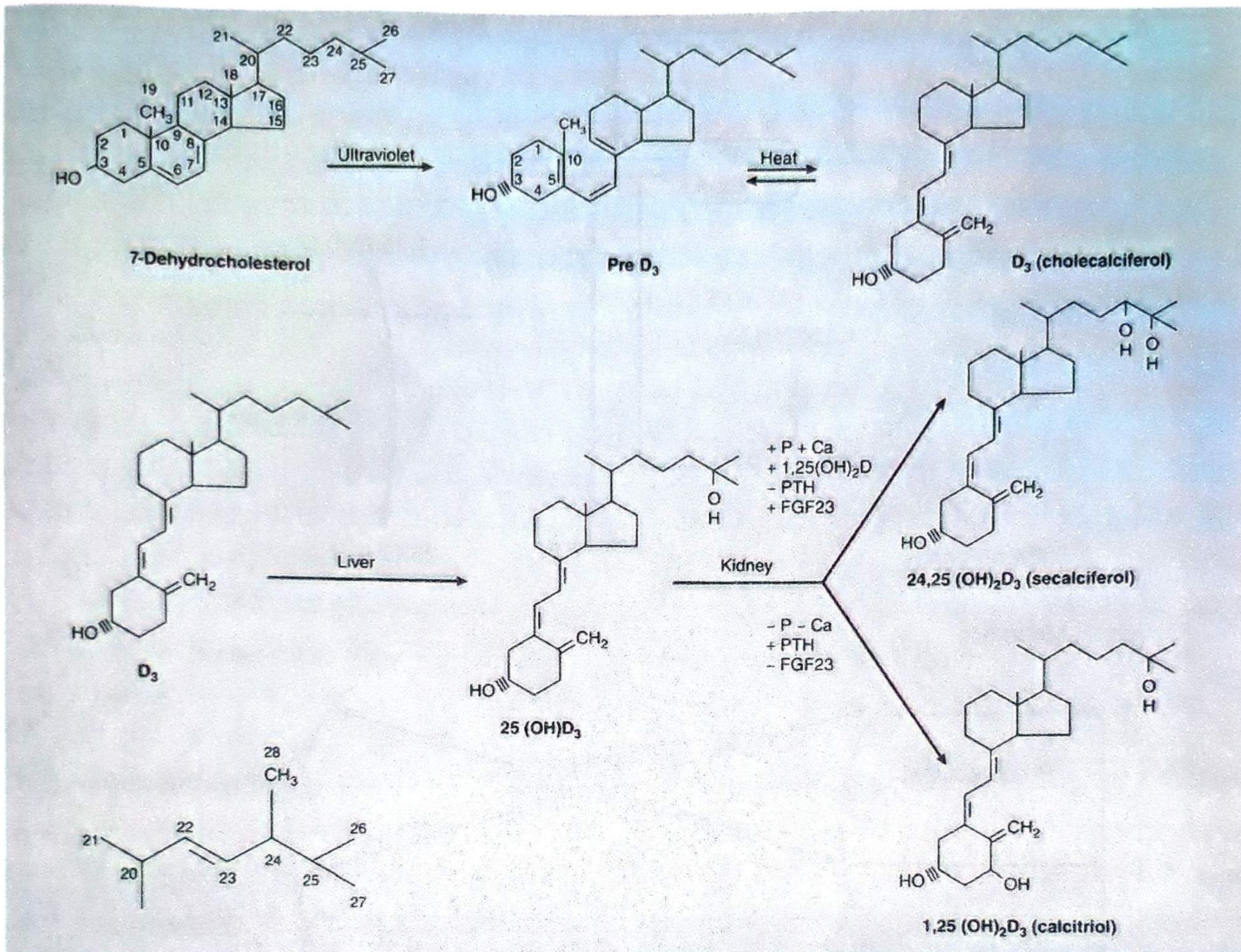
میزان کلیرانس متابولیک PTH سالم سریع است و نیمه عمر ناپدید شدن آن در حد چند دقیقه می‌باشد. اغلب کلیرانس در کبد و کلیه صورت می‌گیرد. میزان کلیرانس قطعات کربوکسیل انتهایی که از نظر بیولوژیک غیرفعال هستند و در جریان متابولیسم هورمون سالم به وجود می‌آیند. بالاخص در جریان نارسایی کلیه بسیار پایین می‌باشد. این امر تااندازه‌ای مسؤول مقادیر بسیار بالای PTH است که قبلاً در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه دیده می‌شد، زیرا از طریق رادیوایمونواسی در جهت ناحیه انتهایی کربوکسیل مولکول اندازه‌گیری می‌شد. در حال حاضر، اغلب روش‌های اندازه‌گیری PTH تفاوت بین PTH ۳۴-۱ و فرم بزرگ غیرفعال آن را تشخیص می‌دهند، پس امکان ارزیابی دقیق‌تر وضعیت PTH فعال از نظر بیولوژیکی را در بیماران با نارسایی کلیوی فراهم می‌کنند.

PTH عبور کلسیم و فسفات را از غشاهای سلولی استخوان و کلیه تنظیم می‌کند و موجب افزایش کلسیم سرم و کاهش فسفات سرم می‌گردد (شکل ۱-۴۲). PTH نمی‌باشد، بلکه PTH روی استئوبلاست‌ها (که سلول‌های استخوان‌ساز هستند) اثر می‌گذارد تا یک پروتئین غشایی به نام **لیگاند RANK** (RANKL) ساخته شود. این عامل بر استئوکلاست‌ها و پیش‌سازهای آنها اثر می‌گذارد و موجب افزایش تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها می‌گردد. این عمل موجب تشدید بازچرخش (remodeling) استخوانی می‌گردد؛ توالی خاصی از حوادث سلولی که با بازجذب استخوان توسط استئوکلاست آغاز می‌گردد و با تشکیل استخوان توسط استئوبلاست ادامه می‌یابد. اخیراً آنتی‌بادی مهارکننده عملکرد RANKL با نام Denosumab جهت درمان بازجذب بیش از حد استخوان در استئوپروز و برخی سرطان‌ها به وجود آمده است.



شکل ۲-۴۲. اثرات متقابل هورمون‌هایی که هومئوستاز معدنی استخوان را تنظیم می‌کنند. در بدن (A). کلیه $1,25(OH)_2D$ را تولید می‌کند که PTH آن را تحریک و FGF23 آن را مهار می‌کند و باعث آزاد شدن FGF23 از استخوان‌ها می‌گردد. $1,25(OH)_2D$ خود تولید PTH را در غدد پاراتیرویید مهار می‌کند، $1,25(OH)_2D$ مهم‌ترین تنظیم‌کننده جذب کلسیم و فسفات از روده است، در استخوان (B) PTH و $1,25(OH)_2D$ تولید و جذب استخوان را تنظیم می‌کنند (هر یک می‌توانند هر دو فرایند را تحریک کنند) و این دو تکثیر و تمایز سلول‌های پیش استئوبلاست را به استئوبلاست‌ها تسهیل می‌کنند تا استخوان تولید شود. PTH همچنین به طور غیرمستقیم تولید استئوبلاست‌ها را با مهار تولید اسکلروستین، که پروتئینی است که تکثیر استئوبلاست‌ها را با مهار مسیر wnt مهار می‌کند (نشان داده نشده)، مهار می‌کند. PTH و $1,25(OH)_2D$ بروز RANKL را در استئوبلاست تحریک می‌کنند که به همراه MCSF (فاکتور محرک کلنی ماکروفاژ)، تمایز و فعالیت استئوکلاست‌ها (سلول جاذب استخوان) را تسهیل می‌کند. FGF23 در مقادیر بالا به طور غیرمستقیم باعث استئومالاسی می‌گردد و علت آن مهار تولید $1,25(OH)_2D$ و کاهش سطوح فسفات است.

همچنین PTH تولید و ترشح اسکلروستین از استئوسیت‌ها را مهار می‌کند. اسکلروستین یکی از چندین پروتئینی است که تکثیر استئوبلاست‌ها را با مهار راه wnt مهار می‌کند. پس PTH به طور غیرمستقیم تکثیر استئوبلاست‌ها را مهار می‌کند که سلول‌های



شکل ۳-۴۲. تبدیل ۷- دِهیدروکلسترول به ویتامین D_3 در پوست و متابولیسم بعدی به $25(OH)D_3$ در کبد و D_3 به $1,25(OH)_2D_3$ و $24,25(OH)_2D_3$ در کلیه، کنترل متابولیسم ویتامین D اساساً در سطح کلیه انجام می‌شود، که در آنجا سطوح بالای فسفر (P) و کلسیم (Ca) سرم و همچنین فاکتور رشد فیبروبلات (FGF23) تولید $1,25(OH)_2D_3$ را مهار (نشان داده شده توسط علامت منفی [-]). اما $24,25(OH)_2D_3$ را تحریک (نشان داده شده توسط علامت [+]) می‌کنند. از طرف دیگر، هورمون پاراتیروئید (PTH) تولید $1,25(OH)_2D_3$ را تحریک اما تولید $24,25(OH)_2D_3$ را مهار می‌کند. کادر (هاشورخورده) نشان‌دهنده‌ی زنجیره‌ی جانبی برای ارگوسترول، ویتامین D_2 و متابولیت‌های فعال ویتامین D_2 است. ارگوسترول توسط اشعه‌ی UV به ویتامین D_2 (ارگوکلسیفرول) تبدیل می‌شود که مشابه تبدیل ۷- دهیدروکلسترول به ویتامین D_3 است. در مقابل، ویتامین D_2 بر ۲۵- هیدروکسی ویتامین D_2 ۱، ۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D_2 و ۲۴، ۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D_2 از طریق همان آنزیم‌های متابولیزکننده‌ی ویتامین D_3 تبدیل می‌شود. در انسان مشتقات D_2 و D_3 اثر بیولوژیک یکسانی دارند. اگرچه که فارماکوکینتیک متفاوتی دارند.

مسئول تشکیل استخوان هستند یک آنتی‌بادی علیه اسکلروتین (به عنوان مثال؛ **romosozumob**) در مرحله‌ی کارآزمایی‌های بالینی درمان استئوپروز است. اگرچه PTH هم موجب استخوان‌سازی و هم تخریب استخوان می‌گردد، نتیجه نهایی ازدیاد PTH، افزایش تحلیل استخوان است. مقادیر پایین و متناوب PTH ممکن است بدون ایجاد تخریب اولیه‌ی استخوان موجب افزایش تشکیل استخوان گردد. به نظر می‌رسد که این اثر غیرمستقیم و با واسطه فاکتورهای رشد نظیر IGF-1 و مهار اسکلروتین می‌باشد. این امر موجب شده تا اخیراً PTH 1-34 نوترکیب (**abaloparatide** , **teriparatide**) جهت درمان استئوپروز مورد تأیید قرار گیرد. PTH در کلیه ساخت $1,25(OH)_2D$ را تحریک می‌کند و موجب افزایش توانایی نفرون در بازجذب کلسیم و منزیم می‌گردد، ولی توانایی بازجذب فسفات، اسید آمینه، بیکربنات، سدیم، کلر و سولفات را کاهش می‌دهد. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، PTH با حداکثر طول (**rhPTH 1-84**). برای بخشی از این تأثیرات کلیوی پذیرفته شده است که در غیر این صورت کلسیم استاندارد و درمان با کلسی‌تریول برای هیپوتیروئیدی را محدود می‌کند.

ویتامین D

ویتامین D یک سکواستروئید است که در پوست تحت تأثیر اشعه ماورای بنفش از ۷- دهیدروکلسترول ساخته می‌شود. ویتامین D همچنین در برخی غذاها یافت می‌شود و به عنوان مکمل محصولات لبنی و غذاهای دیگر به کار می‌رود. فرم طبیعی (ویتامین D_3، کوله کلسیفرول) و گیاهی آن (ویتامین D_2، ارگوکلسیفرول) هر دو در منابع غذایی موجودند. همان‌طور که گفته شد تفاوت این دو نوع ویتامین D در آن است که ارگوکلسیفرول یک پیوند دوگانه و یک گروه متیل اضافی در زنجیره جانبی خود دارد (شکل ۳-۴۲). ارگوکلیسفرول و متابولیت‌های آن کمتر از کوله کلسیفرول و متابولیت‌های آن به پروتئین متصل شونده به ویتامین D (DBP) وصل می‌شوند که پروتئین اصلی انتقال دهنده آنان در خون است و مسیر کاتابولیسم آنها نیز متفاوت است. به همین دلیل نیمه عمر ارگوکلسیفرول آنها نیز متفاوت است. به همین دلیل نیمه عمر ارگوکلسیفرول از کوله کلیسفرول کوتاه‌تر است. این مسائل استراتژی‌های درمانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد که بحث خواهد شد. با این وجود، گام‌های کلیدی در متابولیسم و فعالیت بیولوژیک متابولیت‌های فعال قابل مقایسه است. با این استثنا که توصیه‌های بعدی در مورد دو فرم ویتامین D یکسان است.

ویتامین D یک پیش هورمون است که از لحاظ بیولوژیکی نقش پیش‌ساز رادر تعدادی از متابولیت‌های فعال ایفا می‌نماید (شکل ۳-۴۲). ویتامین D ابتدا در کبد و سایر بافت‌ها هیدروکسیله می‌شود و به فرم ۲۵- هیدروکسی ویتامین D، 25[OH]D، کلسی‌فدیول) درمی‌آید. همان‌طور که اشاره شد تعدادی آنزیم با فعالیت ۲۵- هیدروکسیلازی وجود دارند. این متابولیت بعداً در کلیه به اشکال دیگری تبدیل می‌گردد که بیشترین مطالعه‌ای که تاکنون صورت گرفته، روی متابولیت ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D $1,25[OH]_2D$، کلسی‌تریول) و ۲۵ و ۲۴ دی‌هیدروکسی ویتامین D $24,25[OH]_2D$) بوده است که به ترتیب توسط آنزیم‌های CYP27B1 و CYP24A1 صورت می‌گیرد. تنظیم متابولیسم ویتامین D پیچیده است و شامل کلسیم، فسفر و تعدادی از هورمون‌ها است که در رأس آنها PTH است که تحریک کننده تولید $1,25[OH]_2D$ توسط کلیه است و نیز FGF23 که نقش مهارکنندگی را دارد و اثر هر کدام از آنها روی مهار یا تولید $D[OH]_2$ ۲۵، ۲۴ قرینه‌ی ثر آنها روی $1,25[OH]_2D$ است، اهمیت دارد. اهمیت CYP24A1، آنزیمی که $25[OH]_2D$ و $1,25[OH]_2D$ را ۲۴- هیدروکسیله می‌کند در کودکانی که این آنزیم را ندارند و دارای سطوح بالای کلسیم و $1,25[OH]_2D$ منجرشونده به آسیب کلیوی ناشی از نفروکلسینوز و سنگ‌ها هستند، به خوبی نمایان شده است. از متابولیت‌های طبیعی فقط ویتامین D، ۲۵ هیدروکسی ویتامین D **(califediol)** و ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D (به عنوان calcitriol) جهت مصارف درمانی در اختیار می‌باشند (جدول ۱-۴۲). علاوه بر آن، شماری از آنالوگ‌های ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی در حال سنتز هستند و برای مصرف گسترده و سودمند این متابولیت در شرایط غیرمعمول، تلاش‌هایی صورت گرفته است. عنوان مثال، **کلسی‌پوترین**[1] (calcipotriol) در حال حاضر در درمان پسوریازیس که یک بیماری پوستی هیپرپرولیفراتیو است، مورد استفاده قرار گرفته است (فصل ۶۱). **دوکسرکلسیفرول**[2] **و پاری‌کلسیتول**[3] برای درمان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی مزمن مجاز دانسته شده است، **الداکلسیتول**[4] در فاز ۳ کارآزمایی بالینی در ژاپن برای درمان استئوپورز در حال بررسی است. آنالوگ‌های دیگر برای درمان بدخیمی‌های مختلف در دست بررسی هستند.

ویتامین D و متابولیت‌های آن در حالی که به یک پروتئین حامل به نام «پروتئین متصل‌شونده به ویتامین D» (DBP) به سختی متصل می‌باشند، در پلاسما گردش می‌کند، این آلفا گلبولین به 25(OH)D و $24,25[OH]_2D$ با تمایل زیاد و به $1,25[OH]_2D$ و ویتامین D با تمایل متصل می‌گردد. شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد این فرم آزاد یا غیرمتصل این متابولیت است که فعالیت زیستی دارد. از نظر بالینی این موضوع اهمیت خاصی دارد زیرا بیماران با نارسایی کبدی یا سندرم نفروتیک سطح پایین‌تر DBP دارند، در حالی که سطح DBP در درمان با استروژن و در مراحل نهایی حاملگی افزایش می‌یابد. به علاوه DBPهای متعددی در جمعیت با تمایل‌های متفاوت به متابولیت‌های ویتامین D وجود دارد. همان‌طور که در بالا اشاره شد، تمایل اتصال به DBP به متابولیت‌های D2 کمتر از D3 است. بنابراین افراد مختلف نسبت به مواد حاصل از شکست متابولیت‌های آزاد در دسترس پاسخ متفاوتی می‌دهند، بنابراین‌اندازه‌گیری غلظت تام متابولیت‌ها به تنهایی ممکن است موجب اشتباه در ارزیابی وضعیت ویتامین D شود. در افراد سالم نیمه عمر انتهایی کلسیفدیول تزریقی (calcifediol) حدود ۲۳ روز است، در حالی که در بیماران بدون کلیه طولانی‌تر و ۴۲ روز می‌باشد. نیمه عمر $24,25[OH]_2D$) نیز احتمالاً به همین مقدار است. مطالعات ردیاب با ویتامین D نشان داده که کلیرانس آن از خون سریع است. به نظر می‌رسد که کبد ارگان اصلی در

1. calcipotriene
2. doxercalciferol
3. paricalcitol
4. Eldacalcitol

کلیرانس آن باشد. ویتامین D اضافی در بافت چربی ذخیره می‌گردد. میزان کلیرانس متابولیک کلسی‌تریول ($1,25[OH]_2D$) در انسان نشان می‌دهد که سوخت‌وساز آن سریع است و نیمه عمر نهایی آن در حد چند ساعت است. چندین آنالوگ $1,25[OH]_2D$ به طور ضعیفی به «پروتئین متصل‌شونده به ویتامین D» اتصال می‌یابند. در نتیجه کلیرانس آنها خیلی سریع است و نیمه عمر آنها در حد چند دقیقه می‌باشد. چنین آنالوگ‌هایی اثرات هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری ناچیزی نسبت به کلسی‌تریول دارند و این خصوصیت مهم موجب مصرف آنها در درمان پسوریازیس و هیپرپاراتیروئید شده است.

مکانیسم اثر متابولیت‌های ویتامین D تحت مطالعه است. معهذا، از نظر تحریک انتقال روده‌ای کلسیم و فسفر و تحلیل استخوان کلسی‌تریول قوی‌ترین ترکیب می‌باشد. به نظر می‌رسد کلسی‌تریول بر روی روده از طریق القاء ساخت پروتئین‌های جدید (نظیر پروتئین متصل‌شونده به کلسیم و TRPV6 (کانال روده‌ای کلسیم)) و تأثیر بر روی انتقال کلسیم از حاشیه مسواکی و غشاهای قاعده‌ای – جانبی (از طریقی که نیاز به ساخت پروتئین جدید ندارد) عمل می‌کند. اثر مولکولی کلسی تریول بر روی استخوان بسیار پیچیده و بحث‌برانگیز است چرا که تأثیر مستقیم و غیرمستقیم دارد. اغلب تأثیرات استخوانی کلسی‌تریول ناشی از تأمین کافی کلسیم و فسفر از مواد غذایی با تحریک جذب روده‌ای آنها است. با این حال، کلسی تریول (همانند PTH) می‌تواند موجب افزایش لیگاند RANK در استئوبلاست‌ها گردد و پروتئین‌هایی نظیر استئوکلسین را القا کند که احتمالاً در روند معدنی شده استخوان دخیل هستند. متابولیت‌های $25(OH)D$ و $24, 25(OH)_2D$ محرک‌های بسیار ضعیف‌تری در انتقال روده‌ای کلسیم و فسفات و در بازجذب استخوان هستند. گیرنده‌های اختصاصی برای $۱,۲۵(OH)_2D$ (VDR) تقریباً در تمام بافت‌ها و نه در فقط در روده، استخوان، و کلیه وجود دارند؛ در نتیجه تلاش بسیاری برای تولید آنالوگ‌های $۱,۲۵(OH)_2D$ که این بافت‌های غیرکلاسیک را بدون افزایش کلسیم سرم هدف قرار دهند صورت گرفته است. این اعمال غیرکلاسیک عبارتند از تنظیم ترشح PTH، انسولین و رنین؛ تمایز سلول‌های دندریتیک و سلول‌های T؛ و تکثیر و تمایز تعدادی از سلول‌های سرطانی. در نتیجه استفاده‌ی بالینی از $۱,۲۵(OH)_2D$ و آنالوگ‌های آن در حال توسعه هستند.

فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳

FGF23 یک پروتئین تک‌زنجیره‌ای دارای ۲۵۱ اسیدآمینه (از جمله یک توالی راهبر ۲۴ اسید آمینه‌ای) است. این فاکتور تولید

جدول ۱-۴۲. ویتامین D و متابولیت‌ها و آنالوگ‌های اصلی آن.

اسامی شیمیایی و ژنریک	علامت اختصاری
ویتامین D_3، کوله کلسیفرول	D_3
ویتامین D_2، ارگوکلسیفرول	D_2
۲۵- هیدروکسی ویتامین D_3، کلسیفدیول	$25(OH)_2D_3$
۱ و ۲۵- دی‌هیدروسکی ویتامین D_3، کلسی‌تریول	$1,25(OH)_2D_3$
۲۴ و ۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D_3، سکالسیفریول	$24,25(OH)_2D_3$
دی‌هیدروتاکی استرول	DHT
کلسیپوترین (کلسی‌پوتریول)	—
۱ آلفا- هیدروکسی ویتامین D_2، دوکسرکلسیفرول	$1\alpha(OH)D_2$
۱۹- نور -۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D_2، پاری‌کلسیتول	19-nor-$1,25(OH)D_2$

$1,25(OH)_2D$ و بازجذب فسفات (از طریق هم‌ناقل‌های پلاسمایی فسفات سدیم 2c و 2a NaPi) را در کلیه مهار می‌کند و باعث هیپوفسفاتمی و کاهش سطح پلاسمایی $1,25(OH)_2D$ می‌شود. اگرچه FGF23 نخستین بار در برخی تومورهای مزانشیمی شناسایی شد، به نظر می‌رسد که استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌های استخوان محل اصلی تولید آن هستند. بافت‌های دیگر نیز (البته با غلظت کمتر) می‌توانند FGF23 بسازند. ترشح FGF23 به O- گلیکوزیلاسیون نیاز دارد که این فرآیند با واسطه گلیکوزیل ترانسفراز GALNT3 انجام می‌گیرد. جهش در GALNT3 موجب رسوم غیرعادی کلسیم فسفات در بافت‌های حول مفصلی (کلسینوز توموری) می‌شود که با افزایش فسفات و $1,25(OH)_2D$ همراه است. FGF23 در اثر برش در محل RXXR (اسیدهای آمینه ۱۷۹- ۱۷۶) غیرفعال می‌شود. جهش در این محل به افزایش سطح FGF23 می‌انجامد که مشکل اصلی در ریکتز هیپوفسفاتمیک اتوزومال غالب است. یک بیماری مشابه، ریکتز هیپوفسفاتمیک وابسته به X بر اثر جهش در PHEX (یک‌اندوپپتیداز) است که در ابتدا تصور می‌شد در FGF23 را برش می‌دهد. مطالعات نشان داد که این یک باور ناصحیح است و مکانیسمی که توسط آن جهش PHEX منجر به افزایش سطح FGF23 می‌شود هنوز نامعلوم است. FGF23 در حضور Klotho- α (گیرنده فرعی) به گیرنده‌های ۱ و ۳c متصل می‌شود. هم Klotho و هم گیرنده FGF برای پیام‌رسانی در اغلب بافت‌ها لازم هستند، اگرچه به نظر می‌رسد سطح بالای FGF23، کاردیومیوسیت‌های

جدول ۲-۴۲. اثرات PTH و ویتامین D و FGF23 بر روده، استخوان و کلیه.

	PTH	ویتامین D	FGF23
روده	افزایش جذب کلسیم و فسفات (به وسیله تولید ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D)	افزایش جذب کلسیم و فسفات توسط $1,25(OH)_2D$	کاهش جذب کلسیم و فسفات بر اثر کاهش تولید $1,25(OH)_2$
کلیه	کاهش دفع کلسیم، افزایش دفع فسفات، تحریک تولید $1,25(OH)_2D$	دفع کلسیم و فسفات ممکن است توسط $25(OH)D$ و $1,25(OH)_2D$ کاهش یابد.[1]	افزایش دفع فسفات، کاهش تولید $1,25(OH)_2D$
استخوان	بازجذب کلسیم و فسفر با دوزهای بالا افزایش می‌یابد. دوزهای پایین ممکن است استخوان‌سازی را افزایش دهد.	افزایش بازجذب کلسیم و فسفات توسط $1,25(OH)_2D$، تشکیل استخوان ممکن است با $1,25(OH)_2D$ افزایش یابد.	کاهش معدنی شدن بر اثر هیپوفسفاتمی و سطوح پایین $1,25(OH)_2D$.
اثر خالص بر روی سطح سرمی	افزایش کلسیم سرم، کاهش فسفات سرم	کلسیم و فسفات سرم هر دو افزایش می‌یابند.	کاهش فسفات سرم

۱- اثر مستقیم D به روش غیرمستقیم به دنبال افزایش جذب روده‌ای کلسیم و کاهش PTH، دفع ادراری کلسیم را افزایش می‌دهد.

فاقد Klotho را تحت تأثیر قرار می‌دهد. جهش در پیام‌رسانی FGF23 را مختل می‌کند که به افزایش سطح فسفات و $1,25(OH)_2D_3$ می‌انجامد که فنوتیپی است تقریباً مشابه جهش‌های غیرفعال کننده در FGF23 یا GALNT3. تولید FGF23 توسط $1,25(OH)_2D_3$ تحریک و به طور مستقیم یا غیرمستقیم توسط پروتئین ماتریکس دنتین (DMP1) موجود در استئوسیت‌ها مهار می‌شود. جهش در DMP1 به افزایش سطح FGF23 و استئومالاسی می‌انجامد.

اثرات FGF23, PTH و ویتامین D

خلاصه‌ای از اثرات اصلی FGF23, PTH و ویتامین D بر روی سه بافت هدف (روده، کلیه و استخوان) در جدول ۲-۴۲ نمایش داده شده است. اثرات خالص PTH افزایش کلسیم سرم و کاهش فسفات سرم است؛ اثر ناخالص FGF23 کاهش فسفات سرم است. اثر خالص ویتامین D افزایش هر دو است. تنظیم هوموستاز کلسیم و فسفات از طریق چرخه‌های پس‌نورد مهمی صورت می‌پذیرد. کلسیم یکی از دو تنظیم‌کننده اصلی ترشح PTH است. کلسیم به محل شناسایی یون جدید که قسمتی از گیرنده پروتئینی متصل Gq به نام گیرنده‌ی حساس به کلسیم (CaSR) است می‌پیوندد که این موجب می‌شود تغییرات غلظت کلسیم آزاد داخل سلولی به تغییرات کلسیم داخل سلولی ارتباط یابند (توسط پیامبر ثانویه فسفواینوزیتید). با افزایش سطح کلسیم سرم و پیوند آن به این گیرنده، سطح کلسیم داخل سلولی نیز افزایش می‌یابد و موجب مهار ترشح PTH می‌شود. این اثر مهاری کلسیم بر ترشح PTH، همراه با اثر مهاری بر ترشح رنین و فاکتور ناتریورتیک دهلیزی (ANF)، متفاوت با اثر آن بر سایر بافت‌ها نظیر سلول‌های β پانکراس است که باعث ترشح کلسیم می‌گردد. فسفات به طور مستقیم و غیرمستقیم تنظیم‌کننده ترشح PTH است و این امر از طریق تشکیل کمپلکس با کلسیم سرم انجام می‌گیرد. چون غده پاراتیروئید فقط نسبت به کلسیم یونیزه حساس می‌باشد، افزایش سطح فسفات سرم موجب کاهش کلسیم یونیزه می‌شود و در نتیجه منجر به تحریک ترشح PTH می‌شود. چنین تنظیم پس‌نوردی نسبت به اثر خالص PTH برای افزایش سطح سرمی کلسیم و کاهش سطح سرمی فسفر مناسب است. علاوه بر این، کلسیم و فسفات در مقادیر بالا هر دو موجب کاهش مقدار $1,25(OH)_2D$ تولید شده توسط کلیه و افزایش $24,25(OH)_2D$ می‌گردند.

افزایش کلسیم به طور مستقیم و غیرمستقیم (با کاهش ترشح PTH) عمل می‌کند. افزایش فسفات به طور مستقیم و غیرمستقیم (با افزایش دادن سطح FGF23) عمل می‌کند. چون $1,25(OH)_2D$ موجب افزایش سطح سرمی کلسیم و فسفات می‌شود، در حالی که $24,25(OH)_2D$ اثر کمتری دارد، این تنظیم پس‌نورد نیز مناسب است. $1,25(OH)_2D$ مستقیماً ترشح PTH را (مستقل از اثر آن روی

کلسیم سرم) توسط اثر مستقیم بر روی ژن PTH، مهار می‌کند. غده پاراتیروئید هر دو VDR و CYP27B1 را بیان می‌کند، بنابراین تولیداندوژن $1,25(OH)_2D$ توسط غده پاراتیروئید ممکن است برای تنظیم ترشح PTH مهم‌تر از سطح سرمی $1,25(OH)_2D$ باشد. این موجب بروز چرخه پس‌نورد منفی دیگری می‌گردد، در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که در تولید $1,25(OH)_2D$ نقص دارند، از دست رفتن این پس‌نورد ناشی از $1,25(OH)_2D$ همراه با نقص ترشح فسفات و جذب کلسیم روده‌ای منجر به هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می‌گردد. توانایی $1,25(OH)_2D$ را در مهار ترشح PTH مستقیماً با استفاده از آنالوگ‌های کلسی‌تریول که تأثیر کمتری بر کلسیم سرم به دلیل اثرات کمتر آنها روی جذب روده‌ای کلسیم، دارند، اعمال می‌شود. این داروها احتمالاً در درمان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه توأم با نارسایی مزمن کلیه و یا حتی در بعضی از موارد هیپرپاراتیروئیدی اولیه مؤثر می‌باشند. همچنین $1,25(OH)_2D$ تولید FGF23 را تحریک می‌کند. این قوس پس‌نورد منفی را تکمیل می‌کند، که در آن FGF23 تولید $1,25(OH)_2D$ را مهار می‌کند و همزمان باعث هیپوفسفاتمی می‌شود که به نوبه خود، تولید FGF23 را مهار و تولید $1,25(OH)_2D$ را تحریک می‌کند. البته علت افزایش FGF23 در مراحل اولیه نارسایی کلیوی نامشخص است و به دلیل افزایش در $1,25(OH)_2D$ یا فسفات نیست، و به نظر می‌رسد تحت کنترل پس نورد مشابه که در شرایط فیزیولوژیک طبیعی اعمال می‌شود یا نیست.

تنظیم‌کننده‌های هورمونی ثانویه در هومئوستاز مواد معدنی استخوان

تعدادی از هورمون‌ها، در اثرات PTH و ویتامین D و FGF23 در تنظیم هومئوستاز مواد معدنی استخوان دخیل هستند. در مقایسه با ویتامین D، FGF23 و PTH تأثیرات فیزیولوژیک این تنظیم‌کننده‌های ثانویه بر هومئوستاز مواد معدنی استخوانی ناچیز می‌باشد. معهذا، تعدادی از این هورمون‌ها در مقادیر فارماکولوژیک (شامل کلسی‌تونین، گلوکوکورتیکوئید و استروژن) بر روی هومئوستاز مواد معدنی استخوان دارای اثراتی هستند که می‌توانند از لحاظ درمانی مهم باشند.

کلسی‌تونین

کلسی‌تونین توسط سلول‌های پارافولیکولر غده تیروئید پستاندارد ترشح می‌شود. این هورمون پپتیدی تک‌زنجیره و متشکل از ۳۲ اسیدآمینه و دارای وزن مولکولی ۳۶۰۰ می‌باشد. یک پیوند دی‌سولفید بین موقعیت‌های یک و هفت برای فعالیت بیولوژیک ضروری می‌باشد. کلسی‌تونین در این غده از یک پیش‌ساز با وزن مولکولی ۱۵۰۰۰ تولید می‌شود. اشکال کلسی‌تونین موجود در گردش خون متعدد می‌باشند واندازه آنها از نوع مونومر با وزن مولکولی ۳۶۰۰ تا اشکال مولکولی با وزن ۶۰۰۰۰ متغیر می‌باشد. اینکه آیا این ناهمگونی اشکال پیش‌ساز یا الیگومرهایی که به صورت کووالانس به هم متصل شده‌اند را هم شامل می‌شود، مشخص نمی‌باشد. به دلیل ناهمگونی شیمیایی آن، کلسی‌تونین توسط روش بیواسی در موش‌ها، استاندارد شده است. فعالیت بیولوژیک آن با استانداردهایی که توسط مؤسسه تحقیقات پزشکی انگلیسی (MRC) تهیه شده است مورد مقایسه قرار می‌گیرد و برحسب واحد MRC بیان می‌گردد.

کلسی‌تونین انسانی مونومر نیمه عمری در حدود ۱۰ دقیقه دارد. کلسی‌تونین ماهی قزل‌آلا نیمه عمر طولانی‌تری حدود ۴۰ تا ۵۰ دقیقه دارد که آن را به عنوان یک داروی درمانی جذاب‌تر می‌سازد. کلیرانس عمدتاً در کلیه صورت می‌گیرد، هر چند کلسی‌تونین دست نخورده به میزان ناچیزی در ادرار ظاهر می‌گردد.

اثرات عمده کلسی‌تونین کاهش کلسیم و فسفات سرم از طریق تأثیرات کلیوی و استخوانی آن است. کلسی‌تونین تخریب استخوانی استئوکلاست‌ها را مهار می‌کند. اگرچه پس از تجویز کلسی‌تونین در ابتدا در تشکیل استخوان خللی وارد نمی‌آید، با گذشت زمان تخریب و تشکیل استخوان هر دو کاهش می‌یابند. کلسی‌تونین در کلیه علاوه بر کاهش بازجذب کلسیم و فسفر، بازجذب سایر یون‌ها نظیر سدیم، پتاسیم و منیزیم را کاهش می‌دهد. به جز استخوان و کلیه، بافت‌های دیگر نیز تحت تأثیر کلسی‌تونین قرار می‌گیرند. کلسی‌تونین در مقادیر فارماکولوژیک موجب کاهش ترشح گاسترین و کاهش برون‌ده اسید معده می‌گردد، در حالی که موجب افزایش ترشحات سدیم، پتاسیم ، کلر و آب در روده می‌شود. پنتاگاسترین یک محرک قوی ترشح کلسی‌تونین است (نظیر هیپرکلسمی). این امر احتمال وجود یک ارتباط فیزیولوژیک بین گاسترین و کلسی‌تونین را مطرح می‌کند. در بالغین، کمبود کلسی‌تونین (تیروئیدکتومی) یا زیادی کلسی‌تونین (در مدولری کارسینومای تیروئید) موجب بروز مشکل خاصی نمی‌شود. معهذ، توانایی کلسی‌تونین در توقف تخریب استخوان و کاهش کلسیم سرم، آن را به دارویی مفید در درمان بیماری پاژه، هیپرکلسمی و استئوپوروز مبدل ساخته است، که البته از داروهای موجود دیگر کارایی کمتری دارد.

گلوکوکورتیکوئیدها

هورمون‌های گلوکوکورتیکوئید هومئوستاز معدنی استخوانی را توسط مهار انتقال کلسیم تحریک شده توسط ویتامین D در روده، با تحریک ترشح کلسیم از کلیه و توقف تشکیل استخوان و شروع تحریک جذب استخوانی تغییر می‌دهند. هر چند این مشاهدات

دلالت بر تأثیر منفی گلوکوکورتیکوئیدها روی هومئوستاز مواد معدنی استخوان دارد، فواید گلوکورکورتیکوئیدها در این موارد به اثبات رسیده است: اصلاح هیپرکلسمی ناشی از لنفوم و بیماری‌های گرانولوماتوز نظیر سارکوئیدوز (که در آنها تولید نابجای ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D افزایش می‌یابد)، یا در مسمومیت با ویتامین D، درمان درازمدت با گلوکورتیکوئیدها یک عامل شایع استئوپوروز بزرگسالان و تأخیر رشد اسکلتی در بچه‌ها می‌باشد. (فصل ۳۹)

استروژن‌ها

استروژن‌ها می‌توانند از تخریب سریع استخوان در دوران بلافاصله پس از یائسگی و یا حداقل از افزایش گذرای تخریب در دوران پس از یائسگی پیشگیری نمایند.

فرضیه ارائه شده در توضیح این مشاهدات عبارت است از اینکه استروژن‌ها موجب کاهش عملکرد PTH در تخریب استخوان می‌گردند. تجویز استروژن منجر به افزایش سطح خونی $1,25(OH)_2D$ می‌شود، ولی استروژن‌ها هیچ اثر مستقیم روی تولید $1,25(OH)_2D$ در خارج از بدن ندارند. افزایش سطح $1,25(OH)_2D$ در بدن متعاقب درمان با استروژن ممکن است ناشی از کاهش سطح سرمی کلسیم و فسفات و افزایش PTH باشد. با این حال، استروژن همچنین تولید DBP توسط کبد را افزایش می‌دهد، که غلظت تام متابولیت‌های ویتامین D در گردش را افزایش می‌دهد بدون آنکه لزوماً غلظت مقادیر آزاد را افزایش دهد. گیرنده‌های استروژن در استخوان یافت شده‌اند که نشان‌دهنده آن است که استروژن ممکن است اثر مستقیمی روی شکل‌گیری مجدد استخوان داشته باشد. مطالعات جدید نشان داده‌اند که مردان فاقد گیرنده استروژن یا ناتوان در تولید استروژن (به دلیل کمبود آروماتاز)، دچار استئوپنی شدید و عدم بسته شدن اپی‌فیزها می‌شوند که دلیل دیگری بر نقش استروژن در تشکیل استخوان، حتی در مردان می‌باشد. کاربرد درمانی اصلی استروژن در اختلالات هومئوستاز مواد معدنی استخوانی، درمان یا پیشگیری از استئوپوروز پس از یائسگی است. با این حال، تجویز دارزمدت استروژن را به دلیل عوارض جانبی شدید توصیه نکرده‌اند. در عوض، داروهای SERM[1] علاوه بر اثرات مفیدی که بر استخوان دارند، عوارض جانبی را بر پستان، رحم و دستگاه قلبی - عروقی به حداقل می‌رسانند. (به مطلب داخل کار نگاه کنید: روش‌های درمانی جدید برای استئوپوروز و نیز به فصل ۴۰).

1. selective estrogen receptor modulators

داروهای غیرهورمونی مؤثر بر هومئوستاز مواد معدنی استخوان

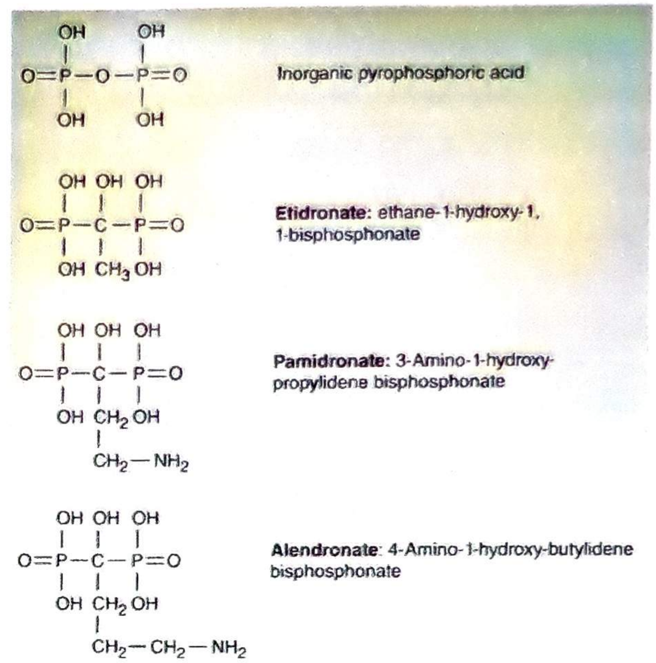
بیسفوسفونات‌ها

بیسفوسفونات‌ها آنالوگ‌های پیروفسفات هستند که پیوند P-O-P آنها با یک پیوند غیرقابل هیدرولیز P-C-P جایگزین شده است (شکل ۴-۴۲). اتیدرونات[2]، پامیدرونات[3]، آلندرونات[4]، ریسدرونات[5] و تیلودرونات[6]، **ایباندرونات**[7] و **زولندرونات**[8] جهت مصارف بالینی در دسترس می‌باشند. با ایجاد انواع قوی‌تر بیسفوسفونات‌ها، اتیدرونات به ندرت استفاده می‌شود.

نتایج حاصل از مطالعات انجام شده بر روی حیوانات و در کلینیک مشخص کرده است که کمتر از ۱۰٪ دوز خوراکی این سه دارو جذب می‌شود. مواد غذایی حتی بیش از این مقدار جذب آنها را کاهش می‌دهند، لذا ضروری است که این داروها با معده خالی خورده شوند. از عوارض جانبی اصلی انواع خوراکی بیوسفوسفونات‌ها (ریسدرونات، آلندرونات و آیباندرونات) تحریک مری و معده است که باعث محدودیت مصرف این داروها به روش خوراکی در بیماران با ناراحتی دستگاه گوارش فوقانی شده است. این عارضه می‌تواند توسط تزریق پامیدرونات، زولدرونات و ایباندرونات از بین رود. دوزهای داخل وریدی امکان ورود مقادیر بیشتر دارو به داخل بدن را می‌دهد و به میزان قابل توجهی دفعات تجویز را کاهش می‌دهد (مثلاً زولدرونات یک بار در سال تزریق می‌گردد). تقریباً نیمی از داروی جذب شده در استخوان تجمع می‌یابد و بقیه به صورت تغییرنیافته در ادرار ترشح می‌شود. کاهش عملکرد کلیه کاهش دوز را ایجاب می‌کند. قسمتی که به استخوان پیوند می‌شود، برای ماه‌ها تا سال‌ها باقی می‌ماند که این زمان به میزان بازچرخش خود استخوان بستگی دارد.

بیسفوسفونات‌ها اثرات گوناگونی بر هومئوستاز مواد معدنی استخوان دارند. بیسفوسفونات‌ها، بالاخص در درمان هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی‌ها، بیماری پاژه و استئوپوروز مفید هستند. (قسمت درمان‌های جدیدتر برای استئوپوروز را ببینید). بخشی از اثرات مفید درمانی و سمی بیسفوسفونات‌ها به توانایی آنها در کاهش تشکیل هیدروکسی آپاتیت و حل شدن کریستال‌های هیدروکسی آپاتیت در داخل و خارج از سیستم استخوانی است. به نظر می‌رسد که بیسفوسفونات‌های جدید چگالی مواد معدنی استخوان را در بیشتر

2. etidronate
3. pamidronate
4. alendronate
5. risedronate
6. tiludronate
7. ibandronate
8. zolendronate



شکل ۴-۴۲. ساختمان پیروفسفات و ۳ نوع بیسفوسفونات یعنی اتیدرونات، پامیدرونات و آلندرونات که اول در آمریکا به تصویب رسیده‌اند.

از دوره‌ی ۲ ساله‌ی پیش‌بینی شده برای دارویی که اثرات آن محدود به کاهش سرعت تحلیل استخوانی است، افزایش می‌دهند. این ممکن است مربوط به اثرات سلولی دیگر آنها از جمله مهار تولید $1,25(OH)_2D$، مهار انتقال روده‌ای کلسیم، تغییرات متابولیک در سلول‌های استخوان نظیر مهار گلیکولیز، مهار رشد سلولی و تغییرات آلکالن فسفاتاز و اسید فسفاتاز باشد.

آمینوبیسفوسفونات‌هایی از قبیل آلندرونات و ریسدرونات اخیراً به عنوان بلوک‌کننده فارنسیل پیروفسفات سنتاز شناخته شده‌اند که آنزیمی در مسیر موالونات است که ظاهراً جهت بقای استئوکلاست ضروری می‌باشد. استاتین‌ها (نظیر لووستاتین‌ها) که سنتز موالونات را بلوک می‌کنند (فصل ۳۵). حداقل در مطالعات حیوانی تشکیل استخوان را تحریک می‌کنند. بنابراین، به نظر می‌رسد که مسیر موالونات در عملکرد سلول استخوانی اهمیت دارد و اهداف جدیدی را جهت تهیه دارو فراهم می‌نماید. این تغییرات بسته به بیسفوسفوناتی که مورد مطالعه قرار گرفته است، متفاوت می‌باشند (فقط آمینوبیسفوسفونات‌ها دارای این خاصیت هستند) و احتمال دارد علت بعضی از اختلافات موجود در اثرات بالینی بر روی هومئوستاز مواد معدنی استخوان باشد.

معهذا، به جز ایجاد نقص در تشکیل مواد معدنی آن هم با دوزهای بالاتر از حد مورد قبول از اتیدرونات و تحریک معده یا پامیدرونات و دوزهای بالای آلندرونات، این داروها به طور قابل ملاحظه‌ای در دوزهای توصیه شده برای استئوپروز عاری از عوارض جانبی می‌باشند، تحریک مری را می‌توان با مصرف دارو به همراه یک لیوان پر از آب و باقی ماندن به حالت عمودی برای ۳۰ دقیقه یا استفاده از تزریق وریدی به حداقل رساند. تزریق اولین دوز زولدرونات به طور شایعی منجر به چندین روز علائم شبه آنفولانزا می‌شود که البته در تزریق‌های بعدی اتفاق نمی‌افتد. استئونکروز فک یک عارضه دیگر است که توجه زیادی به خود جلب کرده اما این یک عارضه نادر در بیمارانی است که دوزهای متعارف بیسفوسفونات‌ها را دریافت می‌کنند (۱/۱۰۰,۰۰۰ بیمار در سال)، اما در پی تجویز دوزهای بالای زولندرونات از راه وریدی که در درمان متاستازهای استخوانی و هیپرکلسمی ناشی از سرطان به کار می‌رود، شایع‌تر است. اخیراً، نگرانی در مورد مهار بیش از حد جذب و بازجذب استخوان وجود دارد و مطالعات موردی شکستگی‌های غیرمعمول در ساب‌تروکانتر فمور را در بیماران تحت درمان با بیس‌فسفونات طولانی مدت گزارش کردهاست. این عارضه نادر است (در مقایسه با استئونکروز فک) اما باعث شده است اگر شرایط بالینی نیاز به آن را توجیه کند که برخی «تعطیلات دارویی» را پس از ۵ سال درمان توصیه کنند (مثلاً اگر احتمال شکستگی با قطع مصرف بیس‌فسفونات‌ها بالا نباشد).

دنوسوماب (Denosumab)

دنوسوماب آنتی‌بادی مونوکلونال کاملاً انسانی است که به RANKL متصل شده و جلوی عملکرد آن را می‌گیرد. همان‌طور که قبلاً گفته شد، RANKL توسط استئوبلاست‌ها و دیگر سلول‌ها شامل سلول T تولید می‌گردد. RANKL باعث استئوکلاستوژنز از طریق RANKL (گیرنده RANKL که در استئوکلاست‌ها و پیش‌سازهای استئوکلاست وجود دارد) می‌گردد. با تداخل در عملکرد RANKL، فعالیت و تولید استئوکلاست‌ها مهار می‌گردد. تأثیر آن حداقل در حد بیس‌فسفونات‌های قوی در مهار بازجذب استخوان است و اخیراً جهت درمان استئوپروز بعد از یائسگی و برخی سرطان‌ها (پروستات و پستان) تأیید شده است. در سرطان‌ها، اثر این دارو با محدود کردن متاستاز استخوانی و کاهش استخوان به دنبال استفاده از داروهای سرکوب‌کننده عملکرد گنادها است. دنوسوماب هر ۶ ماه به صورت زیرجلدی مصرف می‌گردد. این دارو به نظر خوب تحمل می‌شود اما سه نگرانی وجود دارد. نگرانی اول، تعداد سلول‌های ایمنی است که RANKL را بیان می‌کنند و این

روش‌های درمانی جدید برای استئوپوروز

استخوان دایم دستخوش فرآیند شکل‌گیری مجدد می‌گردد که این امر در تخریب و تشکیل استخوان نقش دارد. هر جریانی که با افزایش تخریب به نسبت تشکیل استخوان، این تعادل را به هم بزند، موجب استئوپوروز می‌گردد. تولید ناکافی هورمون جنسی علت اصلی استئوپوروز در مردان و زنان می‌باشد. درمان جایگزینی با استروژن در دوره یائسگی یک روش کاملاً مورد تأیید برای پیشگیری از استئوپوروز در زنان می‌باشد ولی بسیاری از زنان از عوارض جانبی آن، به ویژه از افزایش خطر احتمالی سرطان پستان به دنبال استفاده دایم از استروژن واهمه دارند (افزایش خطر سرطان‌اندومتر با مصرف استروژن کاملاً محرز بوده که با مصرف دوره‌ای پروژستین همراه با استروژن، این مسأله قابل پیشگیری می‌باشد.) یا اینکه به تداوم خونریزی قاعدگی که اغلب بیماری قلبی ندارد یا حتی آن را افزایش می‌دهد فروکش کرده است. رالوکسیفن (raloxifene) نخستین تغییردهنده اختصاصی گیرنده استروژن (SERM، فصل ۴۰) بود که برای پیشگیری از استئوپوروز مورد تأیید قرار گرفت. رالوکسیفن ضمن دربرداشتن اثرات مفید استروژن بر استخوان، خطر سرطان پستان یااندومتر را افزایش نمی‌دهد (و عملاً ممکن است موجب کاهش خطر سرطان پستان گردد). هر چند کارآیی آن در افزایش چگالی استخوان به‌اندازه استروژن نیست، نشان داده شده که موجب کاهش شکستگی‌های مهره می‌شود.

روش‌های درمانی غیرهورمونی برای استئوپوروز که تأثیر آنها در کاهش خطر شکستگی به اثبات رسیده است، معرفی شده‌اند. به طور قطعی نشان داده شده که بیسفوسفونات‌هایی نظیر آلندرونات و ریسدرونات و ایباندرونات به هنگامی که به صورت مداوم با دوز ۱۰mg/d یا ۷۰mg/wk برای آلندرونات و ۵mg/d یا ۳۵mg/wk برای ریسدرونات؛ یا ۲/۵mg/d یا ۱۵۰mg/month برای ایباندرونات و اخیراً زولدرونات ۵mg داخل وریدی سالانه استفاده شوند، حداقل برای ۵ سال موجب افزایش دانسیته استخوان و کاهش شکستگی‌ها می‌گردند. آزمون‌های مقایسه‌ای بین آلندرونات و کلسی‌تونین داروی غیراستروئیدی دیگر که برای استئوپوروز مورد تأیید قرار گرفته نشان داد که کارآیی آلندرونات بیشتر است. بیسفوسفونات‌ها خیلی کم جذب شده لذا باید با معده خالی خورده شود یا داخل وریدی تزریق شود. هنگامی که جهت درمان بیماری پاژه از دوزهای بالا آلندرونات استفاده می‌شوند. آلندرونات موجب تحریک معده می‌گردد، لیکن با دوزهای پیشنهادی جهت درمان استئوپوروز و راهنمایی بیمار جهت خوردن دارو با یک لیوان پر از آب و باقیماندن به حالت عمودی مشکل مهمی به وجود نمی‌آید. دنوسومات آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی علیه RANKL است و جهت مهار تولید و فعالیت استئوکلاست‌ها بسیار مؤثر است. به صورت ۶۰mg زیرجلدی برای شش ماه داده می‌شود. تمام این داروها بازجذب استخوانی ثانویه به اثر بر مهار کردن تولید استخوان را بر عهده دارند. داروی تأیید شده دیگر جهت استئوپوروز teriparatide است که شکل نوترکیب PTH_{1-34} می‌باشد. که به طور مستقیم تشکیل و جذب استخوان را تحریک می‌کند. با این وجود، تری‌پاراتید باید به صورت تزریق روزانه زیرجلدی داده شود. به نظر می‌رسد که کارآیی آن در پیشگیری از شکستگی‌ها حداقل معادل با پیسفوسفونات‌ها می‌باشد. در تمام موارد باید میزان کافی کلسیم و ویتامین D مصرف نمود.

علاوه بر این، روش‌های درمانی دیگری در مراحل اولیه وجود دارند. در اروپا، **استرونتیوم رانلات (strontium ranelate)** دارویی است که جهت تحریک تولید استخوان و مهار بازجذب استخوان، چندین سال است مورد استفاده است و نتایج خوبی در مطالعات بالینی بزرگ داشته است و احتمالاً جهت مصرف در آمریکا تأیید خواهد شد. روش‌های درمانی جدید تحت بررسی بالینی شامل آنتی‌بادی علیه اسکلروستین است. **روموسوزوماب (Romosozumab)**، به طور مثال، نتایج خوبی در کارآزمایی بالینی فاز ۳ در تحریک تولید استخوان و شروع مهار جذب استخوانی نشان داده است. همچنین در کارآزمایی بالینی فاز ۳، **اوداناکاتیب (Odanacatib)**، یک مهارکننده کاتاپسین k (آنزیم موجود در استئوکلاست‌ها که بازجذب استخوانی را تسهیل می‌کند)، در جهت کاهش خطر شکستگی مؤثر شناخته شده است. البته مصرف این دارو با افزایش خطر غیرقابل پیش‌بینی سکته مغزی همراه بوده است فلذا مراحل تولید آن پیشرفت نکرده است. در ژاپن **الدکسیتول**، یک آنالوگ $1,25(OH)_2D$، جهت درمان استئوپوروز با حداقل اثر روی کلسیم سرم تأیید شده است، اما هنوز در امریکا در دسترس نیست.

مطرح‌کننده افزایش احتمال عفونت مرتبط با مصرف دنوسوماب است. نگرانی دوم این است که به علت مهار جذب و بازجذب استخوانی مشابه بیس‌فسفونات‌های قوی، احتمال استئونکروز فک و شکستگی‌های ساب‌تروکانتر ممکن است افزایش یابد. این مسئله

در کارآزمایی‌های بالینی تأیید نشده است و این دارو توسط FDA تأیید شده است. سوم اینکه، دنوسوماب می‌تواند به خصوص در بیماران یا از دست رفتن شدید استخوان (و گرسنگی استخوان) یا مختل شدن مکانیسم‌های تنظیم‌کننده‌ی کلسیم، شامل بیماری مزمن کلیوی و کمبود ویتامین D، منجر به هیپوکلسمی گذرا شود. گفته شده دنوسوماب را می‌توان در بیماران با بیماری پیشرفته کلیوی به کار برد، برخلاف بیسفوسفونات‌ها، چرا که این دارو توسط کلیه دفع نمی‌شود. برتری دنوسوماب بر بیس‌فسفونات‌ها این است که اثرات این دارو قابل برگشت است، به این دلیل که دنوسوماب در استخوان‌ها رسوب نمی‌کند.

مقلدهای کلسیم

سیناکلست نخستین دارو از یک گروه جدید است که گیرنده حس‌گر کلسیم (CaSR) را فعال می‌کند. CaSR توزیع گسترده‌ای دارد، اما بیشترین غلظت آن در غده پاراتیرویید است. سیناکلست ترشح PTH را با مکانیسم فعال کردن CaSR غده‌ی پاراتیروئید متوقف می‌کند و برای درمان هیپرپاراتیروییدی ثانویه در نارسایی کلیوی مزمن و درمان کارسینوم پاراتیرویید مجاز است. آنتاگونیست‌های CaSR نیز ایجاد شده و ممکن است در درمان هیپوپاراتیروئیدی یا جهت تحریک ترشح متناوب PTH در درمان استئوپروز به کار روند.

تیازیدها

ساختمان شیمیایی و فارماکولوژی این گروه از داروها در فصل ۱۵ مورد بحث قرار گرفته است. کاربرد اصلی تیازیدها در درمان اختلالات معدنی استخوانی ناشی از کاهش دفع کلسیم از کلیه است. تیازیدها ممکن است اثر هورمون پاراتیروئید را در تحریک بازجذب کلسیم توسط توبول‌های کلیوی افزایش دهند و یا ممکن است با افزایش بازجذب سدیم در توبول پروگزیمال، به طور ثانویه بر بازجذب کلسیم اثر گذارند. در توبول دیستال، تیازیدها بازجذب سدیم را در سطح درون لوله‌ای متوقف می‌کنند و در غشاهای قاعده‌ای – جانبی، موجب افزایش تبادل کلسیم – سدیم می‌شوند و بنابراین در این محل، بازجذب کلسیم را به درون خون افزایش می‌دهند (شکل ۴-۱۵). ثابت شده است که تیازیدها در کاهش هیپرکلسیوری و میزان تشکیل سنگ در افراد مبتلا به هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک کاملاً مفید هستند. قسمتی از اثرات مفید آنها در کاهش تشکیل سنگ ادراری، ناشی از توانایی آنها در کاهش ترشح اگزالات در ادرار و افزایش سطح روی و منیزیم ادرار است که هر دو تشکیل سنگ اگزالات کلسیمی را مهار می‌کنند.

فلوراید

تأثیر فلوراید در پیشگیری از پوسیدگی دندان کاملاً به اثبات رسیده است و قبلاً جهت درمان استئوپوروز تحت بررسی قرار گرفته است. هر دو کاربرد بالینی، با توجه به این مشاهدات اپیدمولوژیک بوده است که موارد پوسیدگی دندان و شکستگی‌های ناشی از استئوپوروز مهره‌ها، در افراد ساکن در مناطقی که آب آشامیدنی آنها به طور طبیعی دارای ۱-۲ppm فلوئور بوده، کمتر از افراد ساکن در سایر مناطق می‌باشد. فلوئور در استخوان و دندان‌ها تجمع می‌یابد و در آنها موجب تثبیت بلورهای هیدروکسی آپاتیت می‌شود. چنین مکانیسمی تأثیر فلوئور را در افزایش مقاومت دندان در مقابل پوسیدگی توجیه می‌کند، ولی قادر به توضیح رشد استخوانی جدید نمی‌باشد.

به نظر می‌رسد که فلوراید اگر قبل از رویش دندان‌های دایمی به مقدار کافی در آب آشامیدنی مصرف شود، بیشترین تأثیر در پیشگیری از پوسیدگی ایفا می‌کند. سطح مطلوب آن در آب آشامیدنی برابر با ۰/۵-۱ppm است. مصرف موضعی آن اگر درست پیش از رویش دندان‌ها صورت گیرد، بیشترین تأثیر را دارد. پس از رویش و تکامل دندان‌های دایمی، مصرف فلوراید کمترین تأثیر را دارد. فلوراید اضافی در آب آشامیدنی بیش از ۱ppm منجر به منقوط شدن مینای دندان می‌شود.

به دلیل کم بودن داروهای مؤثر در تحریک رشد استخوان‌های جدید در بیماران مبتلا به استئوپوروز، مصرف فلوراید در این اختلال بررسی شده است. نتایج حاصله از مطالعات اولیه دال بر این بود که مصرف فلوراید به تنهایی و توأم با مقادیر ناکافی کلسیم، منجر به بروز استئومالاسی می‌شود. در مطالعات اخیر که مصرف کلسیم به حد کافی می‌باشد نشان داده است که منجر به بهبود تعادل کلسیم و افزایش مواد معدنی استخوان و افزایش در حجم استخوان ترابکولی شده است. علی‌رغم این اثرات امیدوارکننده‌ی فلوراید روی توده‌ی استخوانی، مطالعات بالینی نتوانسته‌اند که یک کاهش قابل استنادی را در شکستگی‌ها نشان دهند، و بعضی مطالعات نشانگر افزایش شکستگی‌ها بودند و در حال حاضر مصرف فلوراید برای درمان یا پیش‌گیری استئوپروز توسط FDA تأیید نشده و احتمالاً نخواهد شد.

عوارض جانبی با دوزهایی که برای آزمودن تأثیر فلوراید بر استخوان به کار می‌روند، عبارتند از تهوع، استفراغ، دفع خون از دستگاه گوارش، دردهای مفصلی و آرتریت که در درصد قابل توجهی از بیماران مشاهده شده است. چنین عوارضی معمولاً با کاهش دوز یا مصرف فلوراید همراه با غذا (یا هر دو) برطرف شده است.

استرونتیوم رانلات

استرونتیوم رانلات از یک یون آلی (اسید رانلیک) متصل به دو اتم استرونتیوم تشکیل شده است. این دارو هنوز در ایالات متحده در دسترس نیست، اما در اروپا برای درمان استئوپوروز به کار می‌رود. به نظر می‌رسد که استرونتیوم رانلات تمایز استئوکلاست‌ها را متوقف و آپوپتوز آنها را تسهیل می‌کند که به مهار بازجذب استخوان می‌انجامد. همزمان این دارو تشکیل استخوان را تسهیل می‌کند. این دارو برخلاف بیسفوسفونات‌ها یا تری‌پاراتید یا دنوسوماب شاخص‌های تولید استخوان را افزایش می‌دهد و شاخص‌های بازجذب استخوان را مهار می‌کند. مطالعات بالینی گسترده کارآیی آن را افزایش چگالی معدنی استخوان و کاهش شکستگی‌های ستون مهره‌ها و هیپ نشان داده‌اند. سمیت‌هایی که تاکنون گزارش شده‌اند، مشابه پلاسبو بوده‌اند.

فارماکولوژی بالینی

اختلالات هومئوستاز مواد معدنی استخوان عموماً با سطح سرمی و ادراری غیرطبیعی کلسیم که اغلب توأم با اختلالات سطح سرمی فسفر هستند بروز می‌نمایند. این غلظت‌های غیرطبیعی ممکن است موجب بروز پاره‌ای از علایمی شوند که نیاز به درمان فوری دارند (مثلاً کما در هیپرکلسمی بدخیم و کزاز در هیپوکلسمی). در اغلب موارد، اینها نشانه‌هایی در پی بردن به اختلال زمینه‌ای در هورمون‌های تنظیم‌کننده (نظیر هیپرپاراتیروئیدی اولیه)، پاسخ بافت هدف (نظیر نارسایی مزمن کلیه) یا مصرف نابجای دارو (نظیر مسمومیت با ویتامین D) می‌باشند. در چنین مواردی، درمان اختلال زمینه‌ای در درجه اول اهمیت قرار دارد.

چون کلیه و استخوان نقش محوری در هومئوستاز معدنی استخوان دارند، حالاتی که هومئوستاز مواد معدنی استخوان را تغییر می‌دهند، معمولاً به طور ثانویه یک یا هر دو عضو را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اثرات استخوانی ممکن است منجر به بروز استئوپوروز (از دست دادن غیرطبیعی استخوان به طوری که از نظر بافتی باقیمانده استخوان طبیعی است)، استئومالاسی (تشکیل استخوان غیرطبیعی ناشی از معدنی شدن ناکافی) یا اوستئیت فیبروز (تخریب بیش از حد استخوان همراه با جایگزینی مواد فیبروتیک در محل حفره‌های تخریب شده یا مغز استخوان) گردد. شاخص‌های بیوشیمیایی درگیری اسکلتی عبارتند از تغییر در سطح سرمی ایزوآنزیم‌های اسکلتی یعنی آلکالن فسفاتاز و استئوکلسین و انتهای N و C پروپپتیدهای کلاژن نوع ۱ (نشان‌دهنده فعالیت استئوبلاست). زمانی که حاصل ضرب کلسیم در فسفر سرم از مقداری که کلسیفیکاسیون نابجا ایجاد می‌کند تجاوز نماید (نفروکلسینوز) و یا زمانی که حاصلضرب کلسیم در اگزالات (یا فسفر) در ادرار فراتر از حد اشباع باشد (نفرولیتیاز)، کلیه درگیر خواهد شد. نشانه‌های اولیه که دلالت بر درگیری کلیه دارند شامل پرادراری، شب ادراری و ادرار با اسمولالیته پایین می‌باشد. شواهد رادیولوژیک نفروکلسینوز و سنگ‌ها معمولاً مدت‌ها مشاهده نمی‌شوند. با پی‌گیری کاهش کلیرانس کراتینین بهتر می‌توان به شدت نارسایی کلیوی پی برد. از سوی دیگر، نارسایی کلیوی مزمن می‌تواند علت اولیه بیماری استخوان باشد، زیرا نسبت کلسیم و فسفات تغییر می‌کند، تولید $1,25(OH)_2D$ کاهش می‌یابد، سطح FGF23 افزایش می‌یابد و هیپرپاراتیروییدی ثانویه روی می‌دهد.

سطوح سرمی غیرطبیعی کلسیم و فسفات

هیپرکلسمی

هیپرکلسمی موجب سرکوب دستگاه عصبی مرکزی و کما می‌شود و بالقوه کشنده است. دلایل عمده آن (به غیر از درمان با تیازید) عبارتند از هیپرپاراتیروئیدی و سرطان با یا بدون متاستاز استخوانی. دلایل با شیوع کمتر عبارتند از هیپرویتامینوز D، سارکوئیدوز، تیروتوکسیکوز سندرم شیر قلیا، نارسایی آدرنال و بی‌حرکتی. احتمالاً به جز هیپرویتامینوز D، سایر اختلافات فوق به ندرت نیاز به کاهش اورژانس کلسیم سرم دارند. در درمان حملات هیپرکلسمی روش‌های مختلفی به کار می‌رود.

دیورز سالین

در هیپرکلسمی تا آن حد شدید که موجب بروز علایم بالینی شده است، کاهش سریع کلسیم سرم ضروری است. اولین قدم شامل: رهیدراسیون با سالین و دیورز با فوروسماید است. هر چند که کارایی فورسماید در این شرایط تأیید نشده است و استفاده از این دارو به این منظور در حال کم‌رنگ‌تر شده است. اغلب بیماران مبتلا به هیپرکلسمی شدید، درجاتی از ازوتمی پره‌نال را که ناشی از دهیدراتاسیون است بروز می‌دهند که مانع دفع ادراری بیشتر کلسیم جهت جبران افزایش سرمی آن می‌شود. بنابراین انفوزیون سالین به میزان ۵۰۰–۱۰۰۰ mL در ساعت جهت جبران دهیدراتاسیون و برقراری جریان ادرار به تنهایی می‌تواند کلسیم سرم را در حد قابل توجهی کاهش دهد. اضافه نمودن یک دیورتیک قوس نظیر فوروسماید بعد از هیدراسیون مجدد نه تنها جریان ادرار را افزایش می‌دهد، بلکه بازجذب کلسیم را در شاخه صعودی قوس هنله مهار می‌کند (فصل ۱۵). کنترل فشار وریدی مرکزی جهت جلوگیری از بروز نارسایی قلب و ادم ریه در افراد مستعد اهمیت دارد. در افراد

زیادی، دیورز سالین تا زمانی که تشخیص عامل زمینه‌ای و درمان مناسب صورت گیرد، برای کاهش کلسیم سرم کفایت می‌کند. اگر چنین امری تحقق نیابد و یا نیاز به درمان طبی طولانی‌تری باشد یا نیاز به هیپرکلسمی باشد، می‌توان از داروهای زیر استفاده نمود (به ترتیب ارجحیت بحث شده است).

بیسفوسفونات‌ها

انفوزیون ۹۰mg-۶۰ **پامیدرونات** در عرض ۲ تا ۴ ساعت و 4mg **زولدرونات** در عرض حداقل ۱۵ دقیقه برای درمان هیپرکلسمی بدخیمی تأیید شده است (دیگر اتیدرونات برای این‌اندیکاسیون به کار نمی‌رود). اثرات به مدت چندین هفته باقی می‌مانند، اما در صورت لزوم و در مواردی که عملکرد کلیوی مختل نباشد، درمان را بعد از ۷ روز می‌توان تکرار کرد. برخی بیماران بعد از انفوزیون، به یک سندرم شبه آنفلوانزا و البته خودمحدود دچار می‌شوند اما تزریق‌های بعدی معمولاً این عوارض را ندارند. در موارد نادر، تجویز دوزهای مکرر این داروها، به اختلال در عملکرد کلیوی و استئونکروز فک می‌انجامد.

کلسی‌تونین

به اثبات رسیده است که در بعضی از بیماران کلسی‌تونین به عنوان درمان کمکی مفید می‌باشد. به ندرت کلسی‌تونین به تنهایی می‌تواند سطح کلسیم را در حد طبیعی حفظ کند و اغلب مقاومت بروز می‌نماید. معهذا، به علت فقدان سمیت اغلب به طور مکرر و در دوزهای بالا (معادل ۲۰۰ واحد MRC یا بیشتر) تجویز می‌شود. تأثیر آن بر روی کلسیم درعرض ۶-۴ ساعت ظاهر می‌شود و به مدت ۱۰-۶ ساعت ادامه می‌یابد. **کلسیمار** (calcimar) (کلسی‌تونین ماهی سالمون) جهت مصارف تزریقی و تجویز از راه بینی در دسترس می‌باشد.

نیترات گالیم

نیترات گالیم توسط FDA در درمان هیپرکلسمی ناشی از بدخیمی به تصویب رسیده است. این دارو موجب مهار تخریب استخوان می‌شود. ثابت شده است که اگر نیترات گالیم به مقدار ۲۰۰mg بر مترمربع سطح بدن در دکستروز ۵٪ به صورت انفوزیون پیوسته برای مدت ۵ روز مصرف شود، در کاهش کلسیم بیماران سرطانی نسبت به کلسی‌تونین برتری دارد. به دلیل عوارض بالقوه سمی بر روی کلیه، بیماران باید خوب هیدراته شوند و برون‌ده ادراری خوبی قبل از شروع انفوزیون داشته باشند.

فسفات

مصرف داخل وریدی فسفات احتمالاً سریع‌ترین و مطمئن‌ترین طریقه کاهش سطح کلسیم سرم است، ولی اگر به طور صحیحی مصرف نشود، روشی بسیار خطرناک است. جهت کنترل علایم هیپرکلسمی، فسفات به صورت داخل وریدی فقط پس از اینکه سایر روش‌های درمانی (بیس‌فسفونات‌ها، کلسی‌تونین و دیورز سالین) منجر به شکست شدند، باید مورد مصرف قرار گیرد. فسفات باید به شکست شدند، باید مورد مصرف قرار گیرد. فسفات باید به آهستگی تجویز شود (۵۰ میلی‌مول یا ۱/۵g عنصر فسفر در عرض ۸-۶ ساعت) و بیمار باید بلافاصله پس از خاتمه علایم ناشی از هیپرکلسمی، تحت درمان با نوع خوراکی (۱ g/d تا ۲ عنصر فسفر در قالب یکی از نمک‌های گفته شده در پایین) قرار گیرد. خطرات ناشی از درمان داخل وریدی فسفات عبارتند از هیپوکلسمی ناگهانی، کلسیفیکاسیون نابجا، نارسایی حاد کلیه و افت فشارخون، در صورتی که سطح سرمی کلسیم و فسفات به دقت زیر نظر گرفته نشود، فسفات خوراکی نیز می‌تواند موجب کلسیفیکاسیون نابجا و نارسایی کلیه گردد، البته میزان خطر کمتر است و زمان طولانی جهت بروز عوارض آن مورد نیاز می‌باشد. فسفات در نوع خوراکی و داخل وریدی به صورت نمک‌های سدیم و پتاسیم می‌باشد. مقادیری که معادل با یک گرم عنصر فسفر می‌باشد، عبارتند از:

داخل وریدی:

In- Phos: ۴ میلی‌لیتر یا

Hyper- Phos-K: ۱۵ میلی‌لیتر

خوراکی:

Fleet Phospho- Soda: ۶/۲ میلی‌لیتر یا

Neutra- Phos: ۳۰۰ میلی‌لیتر یا

K- Phos- Neutral: ۴ قرص

گلوکوکورتیکوئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها نقش روشنی در درمان حاد هیپرکلسمی ندارند. معهذا، هیپرکلسمی مزمن ناشی از سارکوئیدوز، مسمومیت با ویتامین D و بعضی از سرطان‌ها ممکن است پس از چند روز درمان به گلوکوکورتیکوئیدها جواب دهند. پردنیزون معمولاً در دوزهای روزانه ۶۰-۳۰ میلی‌گرم خوراکی مصرف می‌شود، اگرچه با دوزهای مشابه، سایر گلوکوکورتیکوئیدها نیز مؤثر می‌باشند. معهذا دلایل مصرف گلوکوکورتیکوئیدها در این بیماری‌ها متفاوت است. به نظر می‌رسد که هیپرکلسمی ناشی از سارکوئیدوز ثانویه به افزایش $1,25(OH)_2D$ باشد که احتمالاً توسط بافت سارکوئید تولید می‌شود. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها موجب کاهش بافت سارکوئید

می‌شود که این خود موجب کاهش $1,25(OH)_2D$ و کاهش سطح کلسیم سرم می‌گردد. درمان هیپرویتامینوز D با گلوکوکورتیکوئیدها احتمالاً متابولیسم ویتامین D را به طور قابل توجهی تغییر نمی‌دهد، ولی موجب کاهش انتقال کلسیم با واسطه ویتامین D در روده می‌شود و دفع کلیوی کلسیم را افزایش می‌دهد. با این وجود، تأثیر گلوکوکورتیکوئیدها در کاهش تخریب استخوان وابسته به ویتامین D رد نشده است. اثر گلوکوکورتیکوئیدها در هیپرکلسمی ناشی از سرطان احتمالاً دو برابر است. بدخیمی‌هایی که بهترین پاسخ را به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها می‌دهند (نظیر میلوم متعدد و بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو مربوطه) به تأثیر لیتیک (lytic) گلوکوکورتیکوئیدها حساسند که قسمتی از آن ممکن است مربوط به کاهش حجم و فعالیت تومور باشد. نشان داده شده است که گلوکوکورتیکوئیدها موجب مهار ترشح با تأثیر سیتوکین‌هایی می‌شوند که توسط میلوم متعدد و سرطان‌های وابسته آزاد می‌گردند و تحلیل استخوان توسط استئوکلاست‌ها را تحریک می‌کنند. سایر علل هیپرکلسمی، بالاخص هیپرپاراتیروئیدی اولیه، به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ نمی‌دهند.

هیپوکلسمی

تظاهرات بالینی عمده هیپوکلسمی، عصبی – عضلانی هستند و عبارتند از کزاز، گزگز انتهاها، اسپاسم حنجره، کرامپ‌های عضلانی و تشنج، دلایل عمده هیپوکلسمی در بزرگسالان، هیپوپاراتیروئیدی، کاهش ویتامین D، نارسایی مزمن کلیه و سوءجذب می‌باشند. هیپوکلسمی می‌تواند همراه با تزریق بیس‌فسفونات‌ها و دنوسوماب جهت درمان استئوپروز، رخ دهد. اما اهمیت بالینی آن ناچیز است مگر اینکه در زمان شروع درمان بیمار هیپوکلسمی داشته باشد. هیپوکلسمی نوزادان، اختلال رایجی است که معمولاً بدون درمان بهبود می‌یابد. نقش‌های PTH، ویتامین D و کلسی‌تونین در سندرم نوزادی به طور فعال تحت بررسی هستند. انفوزیون مقادیر بالای خون سیتراته می‌تواند با تشکیل کمپلکس‌های کلسیم – سیترات، موجب هیپوکلسمی گردد. کلسیم و ویتامین D (یا متابولیت‌های آن) از ارکان اصلی درمان هیپوکلسمی هستند. با این وجود در بیماران با هیپوپاراتیروئیدی، تری پاراتاید یا rhPTH 1-84 ممکن است مفید واقع شوند (تنها rhPTH 1-84 از سوی FDA برای این بیماران تأیید شده است).

کلسیم

شماری از فراورده‌های کلسیم برای مصارف خوراکی، داخل وریدی و تزریق عضلانی در دسترس می‌باشند. کلسیم گلوسپتات[1] (۰/۹ میلی‌اکی‌والان بر میلی‌لیتر)، کلسیم گلوکونات (۰/۴۵ میلی‌اکی‌والان بر میلی‌متر) جهت درمان داخل وریدی در دسترس می‌باشند. از بین انواع داخل وریدی، کلسیم گلوکونات بر ۲ نوع دیگر ارجحیت دارد، زیرا ورید را کمتر تحریک می‌نماید. فراورده‌های خوراکی کلسیم شامل کربنات کلسیم (۴۰٪ کلسیم)، لاکتات کلسیم (۱۳٪ کلسیم)، سیترات کلسیم (۲۱٪ کلسیم) و فسفات کلسیم (۲۵٪ کلسیم) هستند. کربنات کلسیم فراورده انتخابی جهت مصارف خوراکی کلسیم است، زیرا میزان درصد کلسیم بالایی دارد، به سادگی در دسترس است (نظیر Tums)، ارزان‌قیمت است و خواص آنتی‌اسیدی دارد. در بیماران مبتلا به آکلریدی، کربنات کلسیم برای افزایش جذب باید به همراه غذا مصرف شود یا اینکه برای بیمار سیترات کلسیم تجویز کرد که تا حدی بهتر جذب می‌شود. ترکیب کلسیم و ویتامین D در دسترس می‌باشد، ولی در افراد خاص و بیماری‌های خاص باید مقادیر معینی صرف شوند و با توجه به اینکه این ترکیبات دوز ثابتی دارند، این امر میسر نمی‌باشد.

درمان علایم شدید هیپوکلسمی می‌تواند با انفوزیون آهسته ۵-۲۰mL گلوکونات کلسیم ۱۰٪ انجام پذیرد. انفوزیون سریع می‌تواند منجر به آریتمی قلبی شود. هیپوکلسمی با شدت کمتر بهتر است با فرم‌های خوراکی درمان شود که تقریباً ۱۵۰۰mg –۱۰۰۰ عنصر کلسیم روزانه لازم می‌باشد. دوزاژ جهت جلوگیری از هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری باید تعدیل گردد.

ویتامین D

وقتی سرعت عمل لازم است، متابولیت انتخابی ویتامین D عبارت است از $1,25(OH)_2D_3$ (کلسی‌تریول) که روزانه به مقدار ۱–۰/۲۵ میکروگرم مصرف می‌شود، چون کلسی‌تریول قادر به افزایش کلسیم سرم در مدت ۴۸-۲۴ ساعت است. کلسی‌تریول همچنین موجب افزایش فسفات سرم می‌شود، هر چند این اثر معمولاً در ابتدای درمان مشاهده نمی‌شود. به علت اثرات مرکب کلسی‌تریول و همه متابولیت‌های دیگر ویتامین D و آنالوگ‌های آنها که هم روی کلسیم و هم فسفر اثر می‌گذارند، به خصوص جهت اجتناب از کلسیفیکاسیون‌های نابجا ثانویه به افزایش سطح سرمی بالای (کلسیم × فسفر)، در طی درمان با این داروها باید سطح سرمی آنها به دقت کنترل شود. چون انتخاب متابولیت مناسب ویتامین D یا

1. calcium gluceptate

آنالوگ آن در درمان درازمدت به بیماری‌های زمینه‌ای بستگی دارد، بحث کامل‌تر در مورد درمان با ویتامین D در سرفصل‌های مربوط به بیماری‌های خاص مطرح می‌شود.

هیپرفسفاتمی

هیپرفسفاتمی عارضه شایع نارسایی کلیوی است، ولی در تمام انواع هیپوپاراتیروئیدی (ایدیوپاتیک، جراحی و کاذب)، مسمومیت با ویتامین D و سندرم‌های نادر کلسینوز تومورال (به علت ناکافی بودن FGF23 فعال از نظر زیستی) مشاهده می‌شود. درمان اورژانس هیپرفسفاتمی به ندرت لازم می‌شود، ولی توسط دیالیز یا انفوزیون گلوکز و انسولین می‌تواند انجام گیرد. به طور کلی، کنترل هیپرفسفاتمی شامل محدودیت غذایی فسفات به اضافه استفاده از ژل‌های متصل شونده به فسفات نظیر sevelamer یا **کربنات Lanthanum** و مکمل‌های کلسیم است. به این دلیل که آلومینیوم می‌تواند موجب بیماری استخوان شود، آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم باید به ندرت و تنها زمانی که سایر روش‌های درمانی قادر به کنترل هیپرفسفاتمی نیستند، مورد استفاده قرار گیرند. در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی، استفاده از دوز بالای کلسیم جهت کنترل هیپرفسفاتمی به علت احتمال کلسیفیکاسیون اکتوپیک رد شده است.

هیپوفسفاتمی

هیپوفسفاتمی در موارد گوناگونی مشاهده می‌شود، نظیر هیپرپاراتیروئیدی اولیه، کمبود ویتامین D، هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک، شرایط مرتبط با افزایش FGF23 (نظیر ریکتز هیپوفسفاتمیک اتوزوم غالب یا وابسته به جنس و استئومالاسی ایجاد شده توسط تومورها) و سایر اشکال گوناگون از دست دادن فسفات از کلیه (مثل سندرم فانکونی)، مصرف بیش از حد مواد متصل‌شونده به فسفات و تغذیه وریدی بدون فسفات کافی. هیپوفسفاتمی حاد ممکن است منجر به کاهش سطح فسفات‌های آلی پرانرژی در داخل سلول (مانند ATP)، اختلال در انتقال اکسیژن از هموگلوبین به بافت از طریق کاهش سطح ۲ و ۳-دی‌فسفوگلیسرات و رابدومیولیز گردد. معهذا، اثرات حاد بالینی ناشی از هیپوفسفاتمی به ندرت مشاهده می‌شود و معمولاً نیاز به درمان اورژانس نمی‌باشد. اثرات درازمدت هیپوفسفاتمی شامل ضعف عضلات پروگزیمال و معدنی شدن غیرطبیعی استخوان (استئومالاسی) می‌باشد. بنابراین، در جریان درمان سایر اختلالات که می‌تواند منجر به آن شود (متصل‌شوندگان به فسفات، انواع خاصی از تغذیه‌ی وریدی) باید از هیپوفسفاتمی اجتناب شود و آن را در اختلالاتی که منجر به آن می‌شوند، نظیر ریکتز همراه با هیپوفسفاتمی درمان نمود، اشکال خوراکی فسفات برای مصرف در دسترس می‌باشد که قبلاً آورده شده است.

اختلالات خاصی که هورمون‌های تنظیم‌کننده مواد معدنی استخوان را درگیر می‌کند

هیپرپاراتیروئیدی اولیه

این بیماری نسبتاً شایع اگر همراه با علایم هیپرکلسمی باشد، از طریق جراحی به بهترین وجه درمان می‌شود. فسفات خوراکی و بیسفوسفونات امتحان شده است ولی آنها را نمی‌توان توصیه کرد. بیماران بدون علامت که به طور کلی بیماری خفیفی داشته و بیماریشان پیشرفت نمی‌کند، ممکن است نیازی به درمان داشته باشند. داروهای مقلد کلسیم[1] (cinaclcet) که قبلاً بحث شد گروهی از داروها هستند که در هیپرپاراتیروئید ثانویه تأیید شده‌اند و برای نوع اولیه در مرحله آزمون‌های بالینی قرار دارند. در صورتی که کارآیی آنها و به صرف بودن آنها از نظر اقتصادی به اثبات برسد، درمان دارویی این بیماری نیاز به تجدیدنظر خواهد داشت. هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه اغلب با سطوح پایین 25(OH)D همراه است، که حاکی از آن است که کمبود خفیف ویتامین D می‌تواند منجر به افزایش PTH شود. البته ممکن است ناشی از تحریک تولید $1,25(OH)_2D$ به وسیله PTH نیز باشد، که به نوبه خود موجب تحریک CYP24A1 و در نتیجه افزایش کاتابولیسم 25(OH)D و (نیز $1,25(OH)_2D$) می‌شود. استفاده از مکمل ویتامین D در این شرایط با توجه به افزایش بیشتر سطوح کلسیم ادرار و سرم بی‌خطر است، اما کلسیم باید بدون توجه به زمان تجویز ویتامین D پایش شود.

هیپوپاراتیروئیدی

در فقدان PTH (هیپوپاراتیروئیدی ناشی از جراحی یا ایدیوپاتیک) و یا در صورت فقدان پاسخ طبیعی بافت هدف به PTH (هیپوپاراتیروئیدی کاذب)، کلسیم سرم افت می‌کند و فسفر افزایش می‌یابد. در این بیماران، معمولاً سطح سرمی $1,25(OH)_2D$ پایین است که احتمالاً ناشی از فقدان تولید $1,25(OH)_2D$ توسط PTH است. اسکلت بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی ایدیوپاتیک یا ناشی از جراحی، بجز کاهش سرعت واکنش‌های تشکیل و تخریب استخوان، از سایر لحاظ طبیعی می‌باشد. شماری از بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی کاذب احتمالاً مبتلا به اوستئیت فیبروزا هستند که

1. Calciomirnetic agents

این امر نشان می‌دهد سطح بالا و یا طبیعی PTH در این بیماران توانایی اثر روی استخوان را دارد ولی روی کلیه تأثیری نمی‌گذارد. تمایز بین هیپوپاراتیروئیدی کاذب و ایدیوپاتیک براساس طبیعی و یا بالا بودن سطح PTH و کمبود پاسخ کلیوی (یعنی کاهش دفع cAMP یا فسفات) در بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی کاذب میسر است.

هدف از درمان، برقراری سطح سرمی کلسیم و فسفات در حد طبیعی است. درمان استاندارد شامل استفاده از کلسی‌تریول و مکمل‌های خوراکی کلسیم است. با این وجود، تعداد زیادی از بیماران با این رژیم درمانی دچار هیپرکلسیوری می‌شوند، که توانایی تصحیح هیپوکلسمی را محدود می‌کند. PTH با حداکثر طول (rhPTH 1-84 **Natpara**) اخیراً از سوی FDA برای درمان هیپوپاراتیروئیدی و کاهش نیاز به دوزهای زیاد کلسیم و کلسی‌تیرول که خطر هیپرکلسیوری را افزایش می‌دهد، پذیرفته شده است.

کمبود یا نارسایی تغذیه‌ای ویتامین D

از آنجایی که ویتامین D – علاوه بر نقشی که در متابولیسم استخوان دارد – بر تعداد زیادی از سایر انواع سلول‌ها اثر می‌گذارد، سطح مورد نیاز این ویتامین به بازنگری نیاز دارد. حفظ سطح 25(OH)D بالاتر از ۱۰ng/mL برای پیشگیری از ریکتز یا استئومالاسی ضروری است. با این حال، مطالعات اپیدمولوژیک متعدد و داده‌های بعضی کارآزمایی‌های آینده‌نگر نشان داده که سطح بالاتر (مانند ۲۰ng/mL تا ۳۰) برای بهینه‌سازی جذب کلسیم از روده، حفظ توده استخوانی، کاهش شکستگی‌های ناشی از سقوط، و پیشگیری از طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها از جمله دیابت، هیپرپاراتیروئیدی، بیماری‌های خود ایمن و سرطان لازم است. با این جود پانل تخصصی انستیتو پزشکی (IOM) اخیراً توصیه کرده است که سطح ۲۰ng/Ml (۵۰nM) کافی است اگرچه تا ۵۰ng/mL (۱۲nM) بی‌خطر است برای افراد بین سنین ۱ تا ۷۰ سال ۶۰۰ واحد ویتامین جهت رسیدن به اهداف کافی است اگرچه ۴۰۰۰ واحد نیز بی‌خطر است. این توصیه براساس اطلاعات به دست آمده از کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما (RCT) است که میزان سقوط و شکستگی‌ها را بررسی نموده است. اطلاعات در مورد اثرات غیراسکلتی ویتامین D بسیار ابتدایی جهت استفاده در این توصیه‌ها بود که علت آن کمبود مطالعات (RCT) در این زمینه است. کمترین حد طیف پیشنهادی از نظر برخی متخصصین بسیار کم و بیشترین حد آن بسیار سختگیرانه و محدود است، و انجمن غدد درون‌ریز، مقادیر توصیه شده‌ی متفاوتی را منتشر کرده که بیان می‌کند ۳۰ng/mL مقدار پایین مناسب‌تری است. با این وجود نیاز به داده‌های بالینی بهتر از RCTها به خصوص در مورد اثرات غیراسکلتی وجود دارد. دستورالعمل‌های IOM (حداقل با توجه به سطوح توصیه شده‌ی پایین‌تر مکمل ویتامینD) احتمالاً نمی‌تواند کمبود ویتامینD در افراد چاق، پوست تیره، مواجهه‌ی ناکافی با نور خورشید یا سوءجذب را تصحیح کند. کمبود ویتامین D یا نبود آن می‌تواند با دوزهای بالاتر (D_2 یا D_3، ۱۰۰۰ یا ۴۰۰۰ واحد در روز یا ۵۰۰۰۰ واحد در هفته برای چندین هفته) درمان گردد. هیچ متابولیت دیگری از ویتامینD توصیه نشده است. به علت آنکه نیمه عمر متابولیت‌های ویتامین D_3 در خون بیشتر از ویتامین D_2 است، ممکن است محاسنی در استفاده از مکمل‌های ویتامین D_3 وجود داشته باشد. اگرچه با مصرف روزانه یا هفتگی، این تفاوت‌ها ناچیز است. رژیم غذایی همچنین باید حاوی میزان کافی کلسیم باشد. چون که مطالعات متعددی نشان‌دهنده‌ی سینرژیسم بین کلسیم و ویتامین D در تعدادی از اثرات آنها است.

بیماری مزمن کلیه

مشکلات عمده نارسایی مزمن کلیه که بر هومئوستاز مواد معدنی استخوان اثر می‌گذارند، عبارتند از کاهش تولید $1,25(OH)_2D$، احتباس فسفر که موجب کاهش سطح کلسیم یونیزه می‌گردد و هیپرپاراتیروئیدی ثانویه که ناشی از پاسخ غده پاراتیروئید به کاهش کلسیم یونیزه سرم و کاهش $1,25(OH)_2D$ است. در این اختلال سطح FGF23 نیز افزایش می‌یابد که علت آن افزایش فسفات است که خود می‌تواند باعث کاهش بیشتر تولید کلیوی $1,25(OH)_2D$ گردد. به علاوه افزایش FGF23 با افزایش مرگ و میر و عوارض بیماری در بیماران مزمن کلیوی همراه خواهد بود که به علت تأثیر آن بر روی قلب بیماران است. اگرچه هنوز در مرحله تحقیقاتی است، اما نشان داده شده است که تجویز آنتی‌بادی علیه FGF23 در مراحل اولیه نارسایی کلیوی منجر به طبیعی شدن سطح $1,25(OH)_2D$ می‌شود و ممکن است کارایی آن در درمان بیماران کلیوی مزمن اثبات شود. با این حال، مهار FGF23 ممکن است باعث افزایش بیشتر فسفات سرم شود که بیمار را مستعد به کلسیفیه شدن عروق می‌کند که یک مسأله با اهمیت در بیماران کلیوی مزمن است. با کاهش $1,25(OH)_2D$ کلسیم کمتری از روده‌ها جذب می‌گردد و تحت تأثیر PTH استخوان کمتری تخریب می‌گردد. در نتیجه، هیپوکلسمی معمولاً به وجود می‌آید و موجب هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می‌شود. در استخوان‌ها مخلوطی از اوستئیت فیبروزا و استئومالاسی مشاهده می‌گردد.

برخلاف این هیپوگلسمی اغلب همراه با نارسایی مزمن کلیه مشاهده می‌شود، بعضی بیماران ممکن است به دلیل مصرف بیش از حد کلسیم دچار هیپوکلسمی شوند. با این وجود

شایع‌ترین دلیل هیپرکلسمی ایجاد هیپرپاراتیروئیدی ثانویه شدید است (گاهی اوقات به آن نوع ثالث نیز می‌گویند). در این موارد، سطح PTH خون خیلی بالا است. سطح آلکالنِ فسفاتاز سرم نیز تمایل به افزایش دارد. برای درمان اغلب پاراتیروئیدکتومی لازم است. حالتی که شیوع کمتری دارد و منجر به هیپرکلسمی می‌شود، ایجاد شکلی از استئومالاسی است که خود را به صورت کاهش قابل توجه فعالیت سلولی استخوان و از دست دادن عملکرد بافر کلسیمی استخوان نشان می‌دهد (بیماری استخوانی آدینامیک). در فقدان عملکرد کلیه، تمام کلسیم جذب شده از روده در خون تجمع می‌یابد. بنابراین، این بیماران به اثر هیپرکلسمی ناشی از $1,25(OH)_2D$ بسیار حساس هستند. این افراد عموماً سطح سرمی کلسیم بالایی دارند، ولی سطح PTH و آلکالن فسفاتاز معمولاً در حد طبیعی است. شواهد اخیر نشان می‌دهد که استخوان این بیماری حاوی مقادیر زیادی آلومینیوم است که ممکن است موجب وقفه معدنی شدن استخوان گردد. این بیماران پاسخ مساعدی به پاراتیروئیدکتومی نمی‌دهند. دفروکسامین، ماده‌ای که آهن را شلات می‌کند (فصل ۵۷)، به آلومینیوم نیز متصل می‌گردد و برای درمان این اختلال به کار می‌رود. با این حال، در پی کاهش تجویز مواد آلومینیم‌دار متصل شونده به فسفات، اکثر موارد بیماری استخوانی آدینامیک با رسوب آلومینیم همراه نیستند، بلکه به مهار شدید ترشح PTH نسبت داده شده‌اند.

استفاده از فراورده‌های ویتامین D

انتخاب فراورده ویتامین D که جهت بهبود بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت دیالیز مورد استفاده قرار می‌گیرد، به نوع و وسعت بیماری استخوان و هیپرپاراتیروئیدی بستگی دارد. افراد مبتلا به کمبود یا نارسایی ویتامین D، ابتدا باید سطح $25(OH)D$ را به میزان طبیعی (۳۰–۲۰ng/mL) با تجویز ویتامین D برسانند. $1,25(OH)_2D_3$ (**کلسی تریول**) هیپوکلسمی را به سرعت تصحیح می‌کند و حداقل تا حدی اوستئیت فیبروزا و هیپرپاراتیروئیدی ثانویه را اصلاح می‌کند. بسیاری از بیماران مبتلا به ضعف عضلانی و درد استخوانی احساس بهبود می‌کنند.

دو آنالوگ کلسی‌تریول، **دوکسرکلسیفرول** و **پاری‌کلسیتول**، برای درمان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه در نارسایی مزمن کلیه در ایالات متحده مورد تأیید قرار گرفته‌اند (در ژاپن ماکساکلسی تول [۲۲ – اکسا – کلسی تریول]) و فالکسیترول [$26,27\ F_6$- $1,25(OH)_2D_3$] برای این کار مورد تأیید قرار گرفته‌اند. مزیت اصلی آنها در این است که با تجویز آنها، برای هر کاهشی در PTH احتمال بروز هیپرکلسمی نسبت به کلسی‌تریول کمتر خواهد بود (برای فالکلیستریول کمتر صادق است). بیشترین کاربرد آنها در بیمارانی است که مصرف کلسی‌تریول به صورت غیرقابل قبولی سطح سرمی کلسیم را افزایش می‌دهد.

صرف‌نظر از دارویی که مورد استفاده قرار می‌گیرد، کنترل دقیق کلسیم و فسفات سرم ضروری می‌باشد. حاصلضرب کلسیم × فسفات (برحسب mg/dL) می‌باید کمتر از ۵۵ باشد. به همراه مصرف متابولیت‌های ویتامین D باید کلسیم تکمیلی (به صورت خوراکی و در مایع دیالیز) و محدودیت فسفات (با محدودیت در رژیم غذایی و مصرف خوراکی مواد متصل شونده به فسفات) مدنظر باشد. جهت بررسی کفایت درمان یا پیشگیری از هیپرپاراتیروئیدی ثانویه کنترل دقیق PTH سرم و سطوح سرمی آلکالن فسفاتاز مفید می‌باشد. در بیماران تحت دیالیز، سطح PTH تقریباً دو برابر حد بالای طیف طبیعی آن جهت جلوگیری از بیماری استخوانی آدینامیک مطلوب است. بیوپسی استخوان از راه پوست برای هیستومورفومتری کفی می‌تواند در انتخاب درمان مناسب و تعیین کارآیی آن مفید باشد (هر چند در همه جا در دسترس نیست). به ویژه در افرادی که مشکوک به بیماری آدینامیک استخوانی هستند. برخلاف تغییرات سریع در سطوح سرمی، تغییر در مورفولوژی استخوان ماه‌ها تا سال‌ها وقت لازم دارد. کنترل دقیق سطح سرمی متابولیت‌های ویتامین D در تعیین تحمل بیمار، جذب و متابولیسم دارو مفید است.

استئودیستروفی روده‌ای

شماری از بیماری‌های کبدی و گوارشی منجر به اختلال در هومئوستاز کلسیم و فسفات و نهایتاً منجر به بیماری استخوان می‌شوند. با افزایش شیوع جراحی لاغری، احتمال افزایش این مشکل هم زیاد می‌شود. استخوان این بیماران ترکیبی از استئوپوروز و استئومالاسی را نشان می‌دهند. اوستئیت فیبروزا اتفاق نمی‌افتد، برخلاف استئودیستروفی کلیوی رایج‌ترین اشکالی که در این گروه از بیماری‌ها به نظر مهم می‌رسند، عبارتند از: سوءجذب کلسیم و ویتامین D. علاوه بر این، بیماری کبدی ممکن است موجب کاهش تولید $25(OH)D$ از ویتامین D گردد، هر چند اهمیت آن به جز در بیماران مراحل آخر نارسایی کبد مورد بحث است. توضیح اصلی برای سطح پایین $25(OH)D$ در بیماران کبدی، کاهش در تولید پروتئین متصل شونده به ویتامین D است که بزرگترین انتقال‌دهنده متابولیت‌های ویتامین D در خون است. $25(OH)D$ عموماً در بیماران کبدی طبیعی است. احتمالاً سوءجذب ویتامین D محدود به نوع اگزوژن نمی‌باشد. چون کبد در داخل صفرا تعداد قابل توجهی از کونژوگه‌ها و متابولیت‌های ویتامین D را ترشح می‌کند که احتمالاً در بخش دیستال ژژنوم و ایلئوم بازجذب می‌گردند. مداخله در این فرایند،

موجب کاهش متابولیت‌های اندوژن ویتامین D و همچنین محدودیت جذب ویتامین D غذا می‌شود.

در اشکال خفیف سوءجذب، به نظر می‌رسد ویتامین D (به مقدار ۵۰،۰۰۰- ۲۵،۰۰۰ واحد سه بار در هفته) برای افزایش سطح سرمی 25(OH)D در حد طبیعی کافی می‌باشد. بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری شدید، به ویتامین D پاسخ نمی‌دهند. تجربه بالینی با سایر متابولیت‌ها محدود است، ولی کلسی‌تریول و کلسی‌فدیول هر دو به طور موفقیت‌آمیزی در دوزهایی که در مبتلایان به استئودیستروفی کلیوی توصیه می‌شوند به کار می‌روند. به لحاظ تئوری، کلسی‌فدیول داروی انتخابی این شرایط است، چون در این بیماران متابولیسم کلیوی 25(OH)D به $1,25(OH)_2D$ و $24,25(OH)_2D$ مشکلی ندارد. با این حال، کلسی‌فدیول دیگر در آمریکا در دسترس نیستند. در بهبود بیماری استخوان، کلسی‌تریول و $24,25(OH)_2D$ ممکن است هر دو مهم باشند، تزریق داخلی عضلانی ویتامین D، روش جایگزین درمانی است، اما در حال حاضر ترکیبات داخلی عضلانی مورد تأیید FDA در آمریکا وجود ندارد، هنوز پوست یک منبع خوب تولید ویتامین D است، هر چند که برای کاهش خطر سرطان پوست و پیر شدن بیاد جلوی مواجهه با اشعه‌ی UVB (مثلاً جلوگیری از آفتاب‌سوختگی) را گرفت.

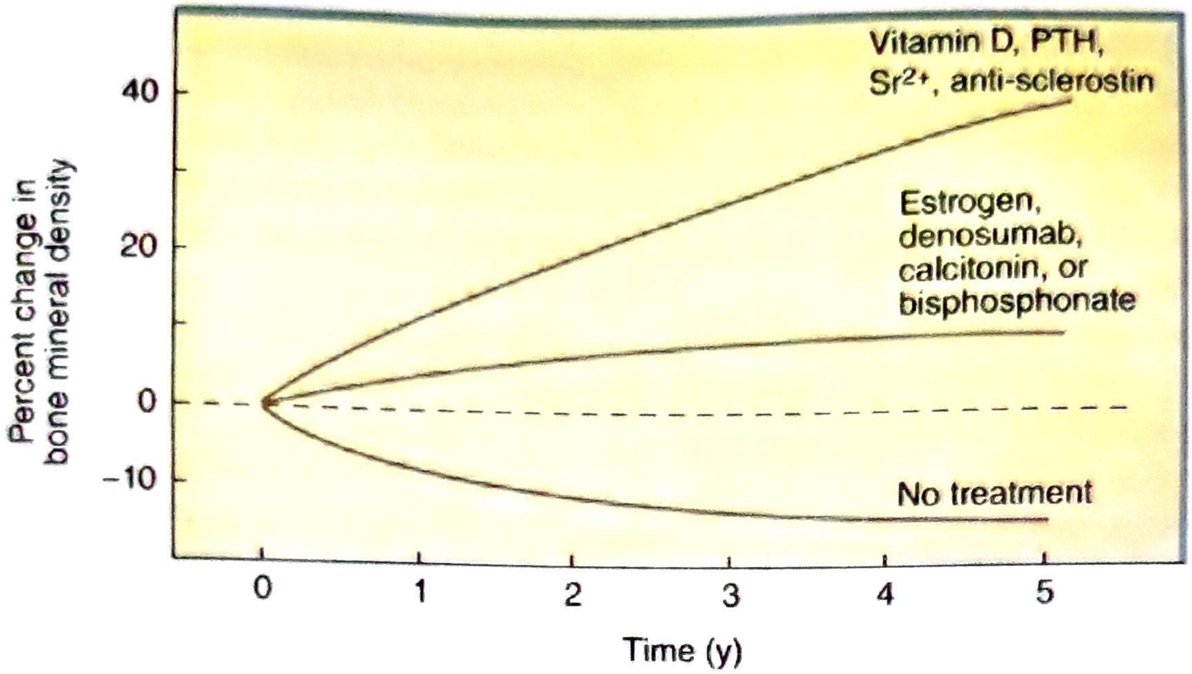
همان‌طور که در سایر بیماری‌ها بحث شد، درمان استئودیستروفی روده‌ای باید با مصرف ویتامین D و متابولیت‌های آن و به همراه رژیم غذایی غنی از کلسیم و کنترل دقیق سطح سرمی کلسیم و فسفر انجام گیرد.

استئوپوروز

استئوپوروز به صورت از دست دادن غیر طبیعی استخوان و مستعد شدن جهت شکستگی استخوان تعریف می‌شود. در زنان پس از دوران یائسگی شایع‌تر است ولی در مردان نیز ممکن است بروز نماید. هزینه‌ی طبی مستقیم سالیانه‌ی شکستگی‌ها در زنان و مردان مسن در آمریکا حداقل ۲۰ میلیارد دلار در سال تخمین زده می‌شود، و با پیر شدن جمعیت در حال افزایش است. استئوپوروز اغلب ناشی از اختلال عملکرد گنادها مانند یائسگی است اما می‌توانند به عنوان عارضه جانبی ناشی از تجویز مزمن گلوکورتیکوئیدها یا سایر داروها شامل آنهایی که تولید استروئیدهای جنسی را مهار می‌کنند، به عنوان تظاهر بالینی یک بیماری درون‌ریز نظیر تیروتوکسیکوز یا هیپرپاراتیروئیدی، به عنوان شکلی از سندرم سوءجذب، به عنوان پیامدی از سوءمصرف الکل یا سیگار با یا بدون علت آشکار (ایدیوپاتیک) بروز نماید. توانایی بعضی از مواد در بهبود کاهش استخوان ناشی از استئوپوروز در شکل ۵-۴۲ نشان داده شده است. نوع بعد از یائسگی استئوپوروز ممکن است توأم با کاهش سطح سرمی $1,25(OH)_2D$ و کاهش انتقال روده‌ای کلسیم باشد. این نوع استئوپوروز احتمالاً ناشی از کمبود استروژن می‌باشد و به با استروژن درمان می‌شود (در زنان دارای رحم جهت جلوگیری از کارسینوم‌اندومتر به صورت چرخه‌ای با یک پروژستین داده می‌شود). با این حال، این نگرانی که استروژن خطر سرطان پستان را بالا می‌برد و نمی‌تواند بیماری قلبی را کاهش دهد یا حتی موجب افزایش آن می‌شود موجب کمتر شدن اشتیاق نسبت به این درمان حداقل در افراد مسن شده است.

بیس‌فسفونات‌ها مهارکننده‌های قوی تحلیل استخوان هستند. آنها تراکم استخوان را افزایش و خطر شکستگی در لگن، ستون مهره‌ها، و نقاط دیگر را کاهش می‌دهند. **آلندرونات، ریسدرونات، ایباندرونات،** و **زولدرونات** در درمان استئوپوروز تأیید شده‌اند. برنامه‌ی آنها به شکل روزانه ۱۰mg/d آلندرونات، 5mg/d ریسدرونات، یا ۲/۵mg/d ایباندرونات؛ یا هفتگی ۷۰mg/w آلندرونات، ۳۵mg/w ریسدرونات؛ یا ماهیانه ۱۵۰mg/month ایباندرونات؛ یا سه ماهه تزریق 3mg ایباندرونات، یا سالیانه‌ی 5mg رولدرونات است. این داروها در مردان و همچنین زنان و در درمان علل مختلف استئوپوروز مؤثر هستند.

چندین داروی شبه‌استروژن تحت عنوان SERMها (تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن در فصل ۴۰) تهیه شده‌اند که ضمن حفظ فواید استخوانی از افزایش خطر سرطان پستان و رحم همراه با استروژن اجتناب می‌نمایند. **رالوکسیفن** یکی از این داروها است که جهت درمان استئوپوروز تأیید شده است. این داروها نیز همانند تاموکسیفن به نظر می‌رسد که خطر سرطان پستان را کاهش می‌دهد. رالوکسیفن در مقابل شکستگی‌های مهره (و نه لگن) اثر محافظتی دارد، برخلاف بیسفوسفونات‌ها و تری‌پاراتاید و دنوسوماب که در برابر هر دو شکستگی حفاظت‌کننده هستند. رالوکسیفن از حملات گرگرفتگی جلوگیری نمی‌کند و افزایش خطری مشابه استروژن را در ترومبوفلبیت ایجاد می‌نماید. جهت مقابله با کاهش انتقال روده‌ای کلسیم که در استئوپوروز مشاهده می‌شود، اغلب درمان با ویتامین D همراه با کلسیم خوراکی انجام می‌شود. با این حال در چند مطالعه عمده، تأثیر مطلوب مکمل ویتامین D (۸۰۰ واحد بین‌المللی در روز) به همراه کلسیم در افزایش تراکم استخوانی، کاهش سقوط و پیشگیری از شکستگی‌ها نشان داده شده است. علاوه بر این، نشان داده شده است که کلسی‌تریول و آنالوگ آن $1\alpha(OH)D_3$ موجب افزایش توده استخوانی و کاهش شکستگی می‌گردد. گرچه این داروها در کشورهای دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند، مصرف آنها برای درمان استئوپوروز مورد تأیید FDA نمی‌باشد. آنالوگ $1,25(OH)_2D$، لدکلسیتول، برای مصرف در ژاپن تأیید شده است



شکل ۵-۴۲. تغییرات چگالی استخوان پس از شروع یائسگی، با و بدون درمان نشان داده شده است. در وضعیتی که درمان صورت نگرفته است.چگالی استخوان در زنان و مردان، با افزایش سن کاهش می‌یابد. استرونتیوم (Sr^{2+})، هورمون پاراتیروئید (PTH) و ویتامین D موجب تسریع تشکیل استخوان جدید می‌شود و می‌تواند چگالی استخوانی را در افرادی که تحت درمان به آنها پاسخ می‌دهند را افزایش دهد. هر چند PTH و ویتامین D در دوزهای بالا تحلیل استخوانی را نیز افزایش می‌دهند. برعکس، استروژن، کلسی‌تونین و دنوسوماب و بیسفوسفونات‌ها موجب توقف تخریب استخوان می‌گردند که منجر به افزایش گذرا در چگالی معدنی استخوانی می‌گردد. به این دلیل که تشکیل استخوان در ابتدا کاهش نمی‌یابد. معهذا به مرور زمان، تشکیل و تخریب استخوان هر دو با این داروهای ضد تحلیل استخوان خالص کاهش می‌یابد و چگالی معدنی استخوان به حد ثابتی می‌رسد.

و به طور وسیعی جایگزین $1\alpha(OH)D_3$ شده است.

تری‌پاراتاید که به شکل نوترکیب PTH 1-34 است، اخیراً جهت درمان استئوپوروز تأیید شده است. این دارو به صورت زیرجلدی و روزانه با دوز ۲۰ میکروگرم داده می‌شود. تری‌پاراتاید تشکیل استخوان جدید را تحریک می‌نماید، اما برخلاف فلوراید، این استخوان جدید از نظر ساختمانی طبیعی به نظر می‌رسد و با کاهش قابل ملاحظه‌ای در میزان بروز شکستگی‌ها همراه می‌باشد. تری‌پاراتاید تنها برای تجویز به مدت ۲ سال پذیرفته است. در حال حاضر، مطالعاتی در زمینه تجویز متوالی تری‌پاراتاید و متعاقباً یک بیسفوسفونات پس از یک یا دو سال در حال انجام هستند. ثابت نشده که تجویز تری‌پاراتاید و یک بیسفوسفونات، کارآیی بیشتری نسبت به تجویز بیسفوسفونات به تنهایی داشته باشد، اگرچه کارآزمایی‌های بالینی اخیر که در آنها تری پاراتاید و دنوسوماب همزمان مصرف شده‌اند، کارآیی لازم را نشان داده‌اند.

کلسی‌تونین جهت درمان استئوپوروز پس از یائسگی تأیید شده است. نشان داده شده که این دارو موجب افزایش تودهٔ استخوانی و کاهش شکستگی‌ها (البته فقط در مهره‌ها) می‌گردد. به نظر نمی‌رسد که کلسی‌تونین به‌اندازه بیسفوسفونات‌ها یا تری‌پاراتاید مؤثر باشد.

دنوسوماب، مهارکننده RANKL، اخیر جهت درمان استئوپوروز در زنان یائسه تأیید شده است. به صورت دوزهای ۶۰mg برای ۶ ماه زیرجلدی داده می‌شود. مانند بیس‌فسفونات‌ها باعث مهار بازجذب استخوان و تولید ثانویه استخوان می‌گردد. احتمال شکستگی مهره‌ای و غیرمهره‌ای را کاهش می‌دهد که اثر آن با بیس‌فسفونات‌های قوی قابل مقایسه است.

استرونتیوم رانلات برای درمان استئوپوروز در ایالات متحده پذیرفته نشده، اما در اروپا معمولاً با دوز 2g در روز به کار می‌رود.

هیپوفسفاتمی وابسته به کروموزوم X و اتوزومال غالب و بیماری‌های مرتبط با آن

این اختلالات به صورت ظهور ریکتز و هیپوفسفاتمی در کودکان مشخص می‌شوند، اگرچه ممکن است در ابتدا در بزرگسالان نیز تظاهر نمایند. در هر دو نوع هیپوفسفاتمی (اتوزوم غالب وابسته به جنس) FGF23 فعال تجمع یافته و منجر به دفع فسفر از ادرار و هیپوفسفاتمی می‌گردد. در نوع اتوزوم غالب، جهت در ژن FGF23 باعث جایگزینی آرژنین مورد نیاز جهت هیدرولیز شده و FGF23 را پایدارتر می‌کند. هیپوفسفاتمی وابسته به X از طریق جهش‌هایی در

ژن کدکننده پروتئینی به نام PHEX ایجاد می‌شود که به نظر می‌رسد یک‌اندوپپتیداز است. در ابتدا تصور می‌شد که FGF23 سوبسترای مستقیم PHEX است اما این نظریه مورد قبول نیست. استئومالاسی وابسته به تومور سندرم مشابهی در بالغین از نظر فنوتیپ ولی اکتسابی است که به علت بیان بیش از حد FGF23 در سلول‌های توموری رخ می‌دهد. مفهوم فعلی بدین صورت است که FGF23 برداشت کلیوی فسفات و تولید $1,25(OH)_2D_3$ را بلوک می‌کند و منجر به ریکتز در بچه‌ها و استئومالاسی در بزرگسالان می‌گردد. فسفات جهت معدنی شدن طبیعی استخوان باشد، یک تابلوی بالینی و پاتولوژیک مشابه ریکتز ناشی از کمبود ویتامین D ایجاد می‌شود. چنین کودکانی به دوزهای معمول ویتامین D جهت درمان ریکتز تغذیه‌ای پاسخ نمی‌دهند. نقص در تولید $1,25(OH)_2D$ توسط کلیه نیز مشخص شده است، زیرا سطوح سرمی $1,25(OH)_2D$ به نسبت میزان هیپوفسفاتمی پایین هستند. این ترکیب فسفات پایین سرم و $1,25(OH)_2D$ پایین – طبیعی سرمی، منطق درمان این بیماران با فسفات خوراکی (روزانه ۳g–۱) و کلسی‌تریول (روزانه ۲–۰/۲۵ میکروگرم) را فراهم می‌آورد. گزارشات در مورد چنین درمانی در این بیماری ناتوان‌کننده امیدبخش می‌باشند. اگرچه درمان طولانی‌مدت به این روش معمولاً باعث هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می‌گردد. اخیراً استفاده از آنتی‌بادی علیه FGF23 برای کودکان مبتلا به ریکتز ناشی از هیپوفسفاتمی وابسته به X (XLH) مؤثر نشان داده شده است و ممکن است به عنوان درمان انتخابی در این بیماران معرفی شود.

ریکتز ناشی از کمبود کاذب ویتامین D و ریکتز مقاوم به ویتامین D ارثی

این دو بیماری اتوزومی مغلوب متفاوت، به صورت ریکتز دوران کودکی بروز می‌کنند که به مقادیر متعارف ویتامین D پاسخ نمی‌دهند. نوع ناشی از کمبود تولید $1,25(OH)_2D$ (به تنهایی) توسط جهش‌هایی در $25(OH)D$ یک – آلفا – هیدروکسیلاز (CYP27B1) ایجاد می‌گردد. این نوع می‌تواند با کلسی‌تریول (۰/۵–۰/۲۵ میکروگرم روزانه) درمان شود. ریکتز مقاوم به ویتامین D ارثی (HVDRR) توسط جهش‌های در ژن گیرنده‌ی ویتامین D ایجاد می‌شود. سطوح سرمی $1,25(OH)_2D$ در HVDRR بسیار بالا اما در ریکتز ناشی از کمبود کاذب ویتامین D نسبت به سطح کلسیم به طور نامتناسبی پایین است. درمان با دوزهای بالای کلسی‌تریول موجب حفظ کلسیم سرم در سطح طبیعی می‌گردد. در بعضی بیماران HVDRR، احتمالاً آنهایی که گیرنده‌های ویتامین D با فعالیت نسبی دارند می‌شود، هر چند که بسیاری بیماران به تمام انواع ویتامین D کاملاً مقاوم هستند. این بیماران کاملاً به ویتامین D مقاوم هستند. تزریق کلسیم و فسفات می‌تواند باعث تصحیح ریکتز در بعضی اطفال گردد که مشابه مطالعه در موش‌ها است که در آنها ژن *VDR* حذف شده است این بیماری‌ها نادر هستند.

هیپرکلسیوری نوزادی ایدیوپاتیک

اخیراً نقش جهش‌های CYP24A1، آنزیم کاتالیزکننده $25(OH)D$ و $1,25(OH)_2D$، در ایجاد هیپرکلسیوری نوزادی ایدیوپاتیک مشخص شده است. با این حال، چنین جهش‌هایی در بزرگسالان مبتلا به هیپرکلسمی بودن علت و سطوح افزایش یافته $1,25(OH)_2D$ نیز یافت شده‌اند. در حال حاضر درمان مشخصی برای این بیماران وجود نوزاد اما از مصرف مکمل‌های ویتامین D در این بیماران باید خودداری شود. تشخیص این بیماری با سطح کاهش یافته $1,25(OH)_2D$ نسبت به $25(OH)D$ در خون مسجل می‌شود.

سندرم نفروتیک

بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک می‌توانند متابولیت‌های ویتامین D را از طریق ادرار دفع کنند که احتمالاً از طریق دفع پروتئین متصل به ویتامین D صورت می‌گیرد. در این بیماران ممکن است سطح سرمی $25(OH)D$ خیلی پایین باشد، بعضی از آنها دچار بیماری استخوانی می‌شوند. چون به این عارضه ناشی از سندرم نفروتیک اخیراً پی برده شده، ارزش درمانی ویتامین D در این بیماران به روشنی مشخص نشده و از آزمون‌های بالینی بر روی ویتامین D و (سایر متابولیت‌های آن) انجام نشده است. چون این مشکل ناشی از متابولیسم ویتامین D نمی‌باشد، به نظر می‌رسد که مصرف فراورده‌های گرانتر ویتامین D به جای خود ویتامین D ارزش بیشتری نداشته باشد.

هیپرکلسیوری ایدیوپاتیک

این سندرم، با هیپرکلسیوری و نفرولیتیاز مشخص می‌شود و سطح سرمی کلسیم و PTH طبیعی می‌باشد، این بیماران به سه گروه تقسیم می‌شوند: (۱) به جذب بسیار بالا (hyperabsorbers) که میزان جذب روده‌ای کلسیم در این بیماران افزایش یافته است و در نتیجه منجر به حد بالای طبیعی کلسیم سرم و حد پایین طبیعی PTH می‌گردد و لذا دفع ادراری کلسیم افزایش می‌یابد؛ (۲) افرادی که نشت کلیوی کلسیم دارند: بیمارانی هستند که به طور اولیه کاهش بازجذب کلسیم پالایش شده از طریق کلیه دارند که منجر به بروز حد پایین طبیعی کلسیم سرم و حد بالای طبیعی PTH

سرم می‌گردد؛ و (۳) افرادی که نشت کلیوی فسفات دارند: بیمارانی با کاهش اولیه در بازجذب فسفر کلیه که منجر به تحریک تولید $1,25(OH)_2D$، افزایش جذب روده‌ای کلسیم و افزایش کلسیم یونیزه سرم، حد پایین طبیعی PTH و افزایش ثانویه در کلسیم ادراری می‌گردد. البته توافق همگانی در مورد این تقسیم‌بندی وجود ندارد و در موارد زیادی، بیماران در این گروه‌ها به راحتی قابل طبقه‌بندی نیستند. بسیاری از این بیماران با هیپوفسفاتمی خفیف مراجعه می‌نمایند و فسفات خوراکی همراه با پاره‌ای موفقیت‌ها در کاهش تشکیل سنگ ادراری، مورد استفاده قرار گرفته است. معهذا، نقش روشنی برای فسفات در درمان این عارضه اثبات نشده است.

درمان با هیدروکلروتیازید تا حد ۵۰mg دو مرتبه در روز یا کلرتالیدون ۱۰۰-۵۰mg روزانه توصیه شده است. دیورتیک‌های قوس نظیر فوروسماید و اتاکرینیک اسید نباید مصرف شوند، چون موجب افزایش دفع کلسیم ادراری می‌گردند. عمده‌ترین عارضه جانبی ناشی از دیورتیک تیازیدی علاوه بر هیپوکالمی، هیپومنیزیمی و هیپرگلیسمی، عبارت است از هیپرکلسمی. البته این عوارض به ندرت بروز می‌کنند و اکثراً در حد یک مشاهده بیوشیمیایی بدون علامت هستند، مگر بیمارانی نظیر مبتلایان به هیپرپاراتیروئیدی که بازچرخش استخوانی در آنها سریع می‌باشد. بنابراین، قبل از شروع درمان با تیازیدها این بیماری‌ها باید بررسی شود و پس از شروع درمان سطح سطح سرمی و ادراری کلسیم باید کنترل گردد.

آلوپورینول دارویی است که می‌توان به جای تیازیدها مصرف نمود. پاره‌ای از مطالعات دال بر وجود هیپراوریکوزوری به همراه هیپرکلسمی ایدیوپاتیک می‌باشند و هسته کوچکی از بلورهای اورات می‌تواند منجر به تشکیل سنگ اگزالات کلسیم شود که از خصوصیات هیپرکلسمی ایدیوپاتیک است. تجویز روزانه ۳۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم آلوپورینول می‌تواند موجب کاهش دفع اسید اوریک از ادرار و در نتیجه کاهش سنگ ادراری گردد.

سایر اختلالات هومئوستاز مواد معدنی استخوان

بیماری پاژه استخوان

پاژه یک بیماری موضعی استخوانی است که به صورت تخریب کنترل نشده استخوان توسط استئوکلاست‌ها و افزایش ثانویه تشکیل استخوان بروز می‌کند. معهذا، این استخوان جدید به سختی ارگانیزه می‌شود. علت بیماری پاژه نامعلوم است، اگرچه مطالعات اخیر نشان می‌دهند که احتمالاً یک ویروس وابسته به سرخک عامل این بیماری است. این بیماری نسبتاً شایع است، ولی علائم استخوانی این بیماری کمتر نسبتاً شایع است، ولی علائم استخوانی این بیماری کمتر شایع هستند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که این عفونت می‌تواند فاکتوری تولید کند که تحلیل استخوان توسط $1,25(OH)_2D$ را افزایش دهد. پارامترهای بیوشیمیایی آن یعنی افزایش آلکان فسفاتاز سرم و هیدروکسی پرولین ادراری در تشخیص مفید هستند. در کنار یافته‌های مشخص رادیولوژیک و اسکن استخوان، معیارهای بیوشیمیایی نشانه‌های خوبی در جهت ادامه و تعقیب درمان در اینها می‌باشند.

هدف از درمان کاهش درد استخوانی و تثبیت یا جلوگیری از سایر مشکلات نظیر بدشکلی استخوانی پیشرونده، شکستگی، کاهش شنوایی، نارسایی قلبی با برون‌ده بالا و هیپرکلسمی ناشی از بی‌حرکتی است. کلسی‌تونین و بیسفوسفونات‌ها نخستین خط درمان هستند. در صورت شکست درمانی ممکن است به درمان با پلیکامایسین پاسخ دهد. کلسی‌تونین با مقادیر MRC[1] ۱۰۰-۵۰ روزانه یا یک روز در میان به صورت زیرجلدی یا داخل عضلانی تجویز می‌شود. استنشاق ۴۰۰-۲۰۰ واحد در روز می‌تواند مؤثر باشد. هنگامی که این رژیم اولیه مؤثر نباشد، استفاده از مقادیر بالاتر از حد معمول یا با فرکانس بیشتر توصیه شده است. بهبود درد استخوانی و کاهش آلکان فسفاتاز سرم و کاهش هیدروکسی پرولین ادراری هفته‌ها یا ماه‌ها وقت لازم دارد. اغلب موارد در بیمارانی که ابتدا به خوببه درمان با کلسی‌تونین پاسخ می‌دهند، بعدها پاسخ خوبی مشاهده نمی‌شود. این مقاومت ارتباطی با تشکیل آنتی‌بادی ندارد.

سدیم اتیدرونات، آلندرونات، ریسدرونات و تیلودرونات، بیسفوسفونات‌هایی هستند که در حال حاضر جهت استفاده بالینی برای پاژه در آمریکا مورد تصویب قرار گرفته‌اند. معهذا سایر بیسفوسفونات‌ها از جمله پامیدرونات در کشورهای دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند. دوز توصیه شده اتیدرونات 5mg/kg روزانه، آلندرونات ۴۰mg روزانه، ریسدرونات ۳۰mg روزانه و تیلودرونات ۴۰۰mg روزانه می‌باشد. فروکش کردن بیماری را برای مدت طولانی (ماه‌ها تا سال‌ها) در بیمارانی که به این داروها پاسخ می‌دهند می‌توان انتظار داشت. هر دوره درمانی نباید از شش ماه می‌تواند تکرار شود، سمیت عمده اتیدرونات ایجاد استئومالاسی و افزایش وقوع شکستگی است که در مواقعی که دوز دارو به طور قابل توجهی بالاتر از 5mg/kg باشد بروز می‌نماید. بیسفوسفونات‌های جدید نظیر ریسدرونات و آلندرونات فاقد چنین عوارضی می‌باشند. بعضی بیماران که با اتیدرونات درمان می‌شوند، دچار درد استخوانی می‌شوند که مشابه با استئومالاسی است که البته پس از قطع دارو، این عارضه بهبود می‌یابد. هنگامی که

1. Medical Research Council

آلندرونات یا بیس‌فسفونات‌های جدیدتر با مقادیر بالا مورد استفاده قرار گیرد، عارضه اصلی آن تحریک معده می‌باشد. این عارضه با قطع دارو برگشت‌پذیر است.

اگزالوری روده‌ای

بیماران مبتلا به سندروم روده کوتاه (Short bowel syn.) که مبتلا به سوءجذب چربی هستند، ممکن است دچار سنگ‌های مرکب کلسیم – اگزالاتی شوند. این بیماران کلسیم ادراری پایین یا طبیعی دارند. ولی سطح اگزالات ادراری آنها بالا می‌باشد. در اگزالوری این بیماری به نظر می‌رسد دو عامل دخیل باشند: ۱) در روده، کلسیم (که به چربی پیوند شده است) قادر به اتصال به اگزالات نیست و از جذب آن جلوگیری نمی‌کند و ۲) فلور میکروبی روده، روی مواد غذایی که به کولون می‌رسد، عمل می‌کند و مقادیر فراوان‌تری اگزالات کلسیم تولید می‌شود. هر چند ظاهراً انتظار می‌رود که باید از مصرف مکمل کلسیم در بیمار مبتلا به سنگ اگزالات کلسیم اجتناب نمود، این دقیقاً همان کاری است که باید انجام شود. وجود کلسیم زیادی در روده موجب پیوند آن به اگزالات اضافی و جلوگیری از جذب آن می‌شود. کربنات کلسیم به مقدار 1-2g روزانه تجویز می‌گردد و کلسیم و اگزالات ادراری به دقت کنترل می‌شود تا مطمئن شویم بدون افزایش خطرناک کلسیم ادرار، میزان اگزالات ادراری کاهش یابد.

خلاصه داروهای اصلی مؤثر در بیماری‌های هومئوستاز مواد معدنی استخوان

زیرگروه	مکانیسم	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
ویتامین D، متابولیت‌ها، آنالوگ‌ها				
• کوله کلسیفرول (D_3) • ارگوکلسیفرول (D_2) • کلسیتریول • کلسیفدیول • دوکسرکلسیفرول • پاری‌کلسیتول • کلسی‌پوترین	نسخه‌برداری از ژن‌ها را با واسطه گیرنده ویتامین D تنظیم می‌کند.	جذب کلسیم روده‌ای، جذب استخوانی، بازجذب کلسیم و فسفات کلیوی را تحریک می‌کند. سطح PTH را کاهش می‌دهد. ایمنی ذاتی را افزایش می‌دهد. ایمنی اکتسابی را مهار می‌کند.	استئوپوروز، استئومالاسی، نارسایی کلیوی، سوءجذب پسوریازیس	هیپرکلسمی، هیپرکلسوری، نیمه عمر فرآورده‌های ویتامین D بسیار بیشتر از متابولیت‌ها و آنالوگ‌ها است.
بیسفوسفونات‌ها				
• آلندرونات • ریسدرونات • ایباندرونات • پامیدرونات • زولدرونات	فعالیت استئوکلاست‌ها را مهار می‌کند که تا حدی ناشی از مهار ساخت فارنزیل پیروفسفات است.	جذب استخوان را مهار می‌کند و به طور ثانویه باعث ساخت استخوان می‌گردد.	استئوپوروز، متاستاز به استخوان، هیپرکلسمی	استخوان آدینامیک، احتمال نارسایی کلیوی، استئونکروز نادر فک، شکستگی نادر ساب تروکانتر فمور
هورمون‌ها				
• تری‌پاراتید • آبالوپاراتید • کلسی‌تونین • rhPTH 1-84	این هورمون‌ها به گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G متصل می‌شوند. PTH نوترکیب با حداکثر طول، بر روی گیرنده‌های مشابه تری‌پاراتید عمل می‌کند.	تری‌پاراتید بازگردش استخوان را تحریک می‌کند. کلسی‌تونین جذب استخوان را مهار می‌کند. rhPTH 1-84، RANKL را افزایش می‌دهد، اسکلروستین را کاهش می‌دهد، بازجذب کلسیم از کلیه را تقویت می‌کند.	هر دو در استئوپوروز به کار می‌روند. کلسی‌تونین در هیپرکلسمی ناشی از هیپرپاراتیروئیدی می‌شود.	تری‌پاراتید ممکن است باعث هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری می‌شود. هیپرکلسمی، هیپرکلسیوری

زیرگروه	مکانیسم	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن				
• رالوکسیفن	به صورت انتخابی با گیرنده‌های استروژن تعامل می‌کند.	جذب استخوان را بدون هیپرپلازی پستان یا رحم مهار می‌کند.	استئوپوروز	از گرگرفتگی پیشگیری نمی‌کند. خطر ترومبوفلبیت را افزایش می‌دهد.
مهارکننده RANKL				
دنوسوماب	آنتی‌بادی مونوکلونال به RANKL متصل شده و مانع از تمایز و عملکرد استئوکلاست می‌گردد.	مهار بازجذب استخوان	استئوپروز	ممکن است احتمال عفونت را افزایش دهد.
آگونیست‌های گیرنده کلسیم				
• سیناکلست	گیرنده حس‌کننده کلسیم را فعال می‌کند.	ترشح PTH را مهار می‌کند.	هیپرپاراتیروئیدی	تهوع
مواد معدنی				
• کلسیم، فسفات • استرونتیوم	اثرات فیزیولوژیک مختلف از طریق تنظیم مسیرهای آنزیمی مختلف	استرونتیوم جذب استخوان را مهار می‌کند و تشکیل استخوان را افزایش می‌دهد. کلسیم و فسفات برای معدنی شدن استخوان لازم هستند.	استئوپوروز، استئومالاسی، کمبود کلسیم یا فسفات	کلسیفیکاسیون نابه‌جا

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
VITAMIN D, METABOLITES, AND ANALOGS	
Calcifediol (25(OH)D3)	Rayaldee
Calcitriol	
Oral	Generic, Rocaltrol
Parenteral	Calcijex
Cholecalciferol (D_3) (vitamin D_3)	Generic, Delta-D
Doxercalciferol	Generic, Hectorol
Ergocalciferol (D_2) (vitamin D_2, calciferol)	Generic, Drisdol, others
Paricalcitol	Generic, Zemplar
CALCIUM	
Calcium acetate (25% calcium)	Generic, PhosLo
Calcium carbonate (40% calcium)	Generic, Tums, Cal-Sup, Os-Cal 500
Calcium chloride (27% calcium)	Generic
Calcium citrate (21% calcium)	Generic, Cal-C-Caps, Cal-Cee
Calcium glubionate (6.5% calcium)	Neo-Calglucon, Calcionate, Calciquid
Calcium gluceptate (8% calcium)	Generic
Calcium gluconate (9% calcium)	Generic
Calcium lactate (13% calcium)	Generic
Tricalcium phosphate (39% calcium)	Posture

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
PHOSPHATE AND PHOSPHATE BINDER	
Phosphate	
Oral: solution	Fleet Phospho-soda, K-Phos-Neutral, Neutra-Phos, Neutra-Phos-K
Sevelamer carbonate or HCl	Renagel, Renvela
Lanthanum carbonate	Fosrenol
BISPHOSPHONATES	
Alendronate sodium	Generic, Fosamax
Etidronate disodium	Generic, Didronel
Ibandronate sodium	Generic, Boniva
Pamidronate disodium	Generic, Aredia
Risedronate sodium	Actonel, Atelvia
Tiludronate disodium	Skelid
Zoledronic acid	Zometa
OTHER DRUGS	
Calcitonin-salmon	Miacalcin, Calcimar, Salmonine
Cinacalcet	Sensipar
Denosumab	Prolia, Xgeva
Gallium nitrate	Ganite
Sodium fluoride	Generic
Teriparatide (1-34 active segment of PTH)	Forteo
Recombinant human PTH 1-84	Natpara

منابع

Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA: The societal burden of osteoporosis. Curr Rheumatol Rep 2010;12:186.

Bhattacharyya N et al: Fibroblast growth factor 23: State of the field and future directions. Trends Endocrinol Metab 2012;23:610.

Bikle DD: Extraskeletal actions of vitamin D. Ann NY Acad Sci 2016;1376:29.

Cosman F et al: Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int 2014;25:2359.

Hagino H: Eldecalcitol: Newly developed active vitamin D3 analog for the treatment of osteoporosis. Expert Opin Pharmacother 2013;14:817.

Holick MF et al: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Sociey Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911.

Martin A, David V, Quarles LD: Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. Physiol Rev 2012;92:131.

Mirrakhimov AE: Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management. N Am J Med Sci 2015;7:483.

Mosekilde L et al: The pathogenesis, treatment, and prevention of osteoporosis in men. Drugs 2013;73:15.

Nemeth EF, Shoback D: Calcimimetic and calcilytic drugs for treating bone and mineral-related disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27:373.

Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI: Vitamin D and chronic kidney disease–mineral bone disease (CKD–MBD). Bonekey Rep 2014;3:498.

Pettifor JM: Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. Endocrinol Metab Clin North Am 2005;34:537.

Ross AC et al: The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:53.

White KE, Hum JM, Michael J: Econs MJ. Hypophosphatemic rickets: Revealing novel control points for phosphate homeostasis. Curr Osteoporos Rep 2014;12:252.

Zwolak P, Dudek AZ: Antineoplastic activity of zoledronic acid and denosumab. Anticancer Res 2013;33:2981.

پاسخ مطالعهٔ موردی

علل متعددی برای استئوپروز بیمار وجود دارد که شامل سابقه مصرف سیگار، الکل و بیماری التهابی تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید است. سطوح بالای سیتوکین‌ها ناشی از التهاب مزمن باعث فعال‌سازی استئوکلاست‌ها می‌گردد. گلوکوکورتیکوئید باعث افزایش دفع ادراری کلسیم مهار تولید استخوان و مهار بازجذب روده‌ای کلسیم و کاهش تولید گنادوتروپین‌ها و هیپوگنادیسم می‌گردد. ارزیابی شامل اندازه‌گیری سطح تستوسترون سرم، کلسیم سرم، 25(OH)D و سطح کلسیم ادرار ۲۴ ساعته است و درمان مناسب علل ثانویه همراه با تجویز بیس‌فسفونات‌ها یا دنوسوماب به عنوان خط اول درمان است.

بخش هشتم داروهای شیمی درمانی

مقدمه‌ای بر داروهای ضد میکروبی

داروهای ضد میکروبی از بازترین موارد پیشرفت پزشکی نوین هستند. بسیاری از بیماری‌های عفونی که روزی غیرقابل درمان و کشنده محسوب می‌شدند، اکنون با مصرف چند دوز آنتی‌بیوتیک بهبود می‌یابند. فعالیت قدرتمند و اختصاصی داروهای ضدمیکروبی، ناشی از انتخابی بودن آنها برای اهداف بسیار اختصاصی است که یا منحصر به میکروارگانیسم‌های قارچی یا پروکاریوتی است یا بر تأثیری بسیار بیشتر از انسان اعمال می‌کند. از میان این اهداف می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: آنزیم‌های اختصاصی برای ساختن دیوارهٔ سلولی در باکتری‌ها و قارچ‌ها (فصل ۴۳ و ۴۸)، ریبوزوم باکتریایی (فصل ۴۴ و ۴۵)، آنزیم‌های مورد نیاز برای ساخت نوکلئوتید و تکثیر DNA (فصل ۴۶)، و سیستم تکثیر ویروسی (فصل ۴۹). گروه ویژه‌ای از این داروها که در عفونت‌های مایکوباکتریایی به کار می‌روند، در فصل ۴۷ شرح داده شده‌اند. عوامل ضدعفونی کننده و گندزدای سیتوتوکسیک در فصل ۵۰ مورد بحث قرار گرفته‌اند، کاربرد بالینی بسیاری از این داروها در فصل ۵۱ ارائه شده است.

مشکل اساسی تهدیدکننده موفقیت استفاده از داروهای ضدمیکروبی مسئله ارگانیسم‌های مقاوم است. مکانیسم‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک پیش از کاربرد بالینی آنتی‌بیوتیک‌ها و حتی بیش از به وجود آمدن این داروها در قرن بیستم وجود داشته‌اند. از آنجا که در حال حاضر نیز مکانیسم‌های مقاومت در طبیعت وجود دارند، پیامد گریزناپذیر کاربرد داروهای ضد میکروبی انتخاب میکروارگانیسم‌های مقاوم است. از زمان شروع استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها این داروها در بیماران و حیوانات سبب افزایش عمده‌ای در شیوع پاتوژن‌های مقاوم به دارو شده است. در سال‌های اخیر، گزارش موارد میکروارگانیسم‌های بسیار مقاوم گرم منفی دارای مکانیسم‌های جدید مقاومت رو به افزایش است. برخی از این گونه‌ها در نواحی جغرافیایی گسترده‌ای انتشار دارند که ناشی از درخواست بیماران برای دریافت مراقبت‌های پزشکی در کشورهای مختلف است.

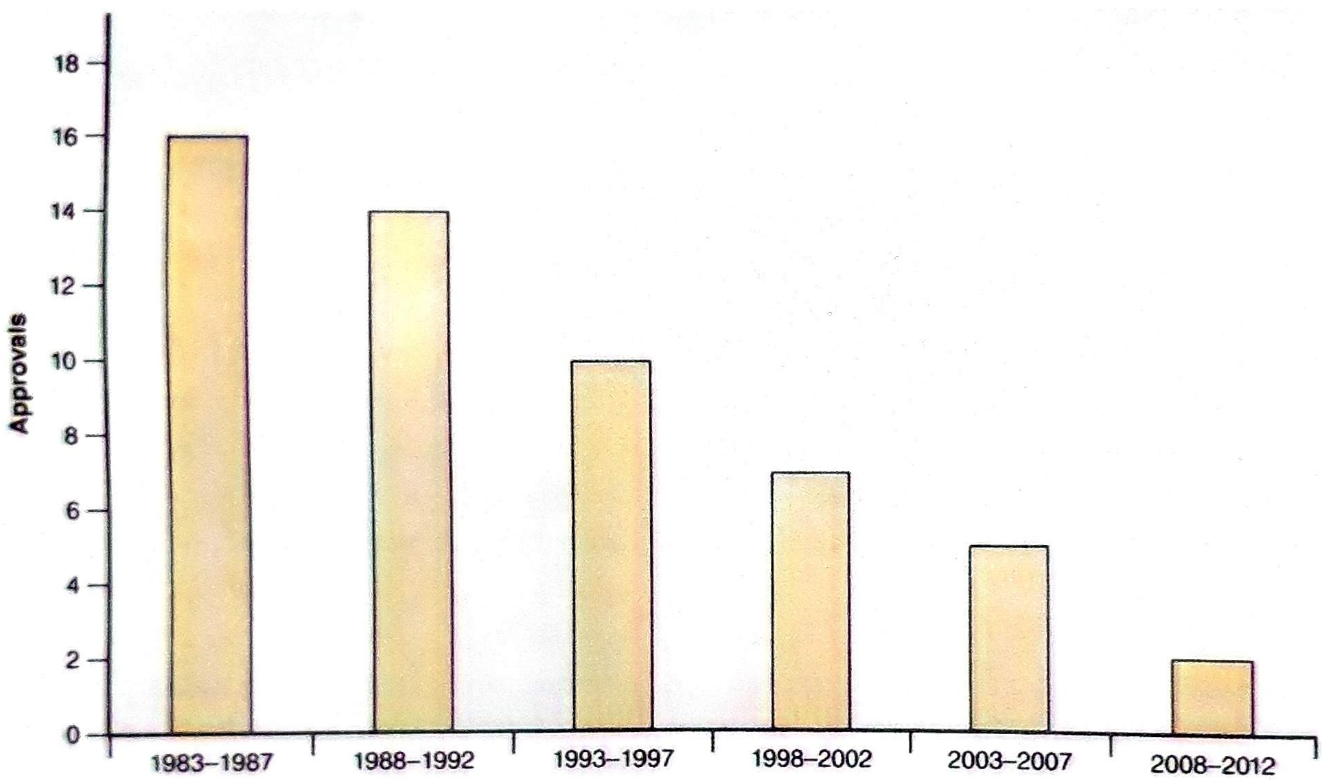
دقت فراوانی بر ممانعت از مصرف نادرست آنتی‌بیوتیک‌ها متمرکز شده است تا روند ایجاد مقاومت کند شود. مصرف نادرست آنتی‌بیوتیک‌ها روش‌های مختلفی دارد که عبارتند از کاربرد این داروها در بیمارانی که ابتلا به عفونت باکتریایی در آنها محتمل نیست، کاربرد دارو برای مدتی طولانی بدون وجود دلیلی موجه، و مصرف بی‌مورد داروهای متعدد یا داروهای وسیع‌الطیف. امروزه مقادیر فراوانی آنتی‌بیوتیک در کشاورزی جهت تحریک رشد و پیش‌گیری از عفونت در چهارپایان استفاده می‌شود و این موضوع به فشار انتخاب منجر به ایجاد ارگانیسم‌های مقاومت اضافه می‌شود. در دسامبر ۲۰۱۳ FDA برنامه‌ای را به منظور از رده خارج کردن تدریجی کاربرد غیردرمانی آنتی‌بیوتیک‌ها در چهارپایان معرفی کرد. در سال ۲۰۱۵، رئیس‌جمهور ایالات متحده، اوباما، یک برنامه عملکرد ملی ۵ ساله با هدف تلاش دولت جهت بهبود داروهای ضد میکروبی و ابزارهای تشخیصی بیماری‌های عفونی و نظارت بر ارگانیسم‌های مقاوم تصویب کرد. با این حال، حتی در صورت موفق بودن این برنامه، مشخص شدن مزایای آن سال‌ها به طول می‌انجامد.

مقاومت آنتی‌بیوتیکی پیامدهای منفی متعددی دارد. شیوع ارگانیسم‌های مقاوم سبب استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌لطیف، دارای کارایی کمتر، یا دارای آثار سمی بیشتر شده است. جای تعجب نیست که بدانیم عفونت‌های ایجاد شده با پاتوژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها با افزایش هزینه‌ها، عوارض، و میزان مرگ و میر همراه هستند هر ساله در ایالات متحده دست کم دو میلیون انسان دچار عفونت‌های جدی با باکتری‌های مقاوم می‌شوند. حداقل ۲۳۰۰۰ نفر سالانه به طور مستقیم در اثر این عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک فوت می‌کنند.

محاسبه‌ی هزینه‌ی اقتصادی تام مقاومت آنتی‌بیوتیکی در اقتصاد ایالات متحده امری دشوار است. تخمین‌های موجود بسیار متفاوت هستند لیکن طیفی حدود ۲۰ میلیارد دلار را به طور مستقیم به هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی تحمیل می‌کنند.

متأسفانه با توجه به افزایش نیاز، تولید آنتی‌بیوتیک‌های جدید روند آهسته‌تر یافته است. تعدادی از بزرگ‌ترین شرکت‌های دارویی تحقیق و تولید در این زمینه را به دلیل کاهش میزان موفقیت و سودآوری کنار گذاشته‌اند. نتایج کاهش تولید داروهای جدید در شکل زیر آمده است. این شکل داروهای آنتی‌باکتریال جدیدی را نمایش می‌دهد که توسط FDA طی یک دوره‌ی ۵ ساله تا سال

۲۰۱۲ مورد تأیید قرار گرفته‌اند. چندین آنتی‌بیوتیک جدید در فاصله سال‌های ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۵ تأییدیه گرفته‌اند، اگرچه بسیاری از آنها با یک تغییر کم از آنتی‌بیوتیک‌های موجود قدیمی تولید شده‌اند. به طور مثال، تاروسین تأیید شده است که به خوبی اسید تیکوئیک را مهار می‌کند، که این اسید یک ساختار ضروری برای تولید دیواره سلولی باکتری‌ها است. زمانی که با یک آنتی‌بیوتیک بتالاکتام در موش ترکیب می‌شود، تاروسین به طور مؤثری گونه‌های استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین را از بین می‌برد در حالی که این باکتری نسبت به هر یک از این دو به تنهایی، مقاوم است. این ترکیب هنوز در انسان مطالعه نشده است. براساس شناسایی اهداف و ترکیبات جدید، به نظر محتمل می‌رسد که طی دهه‌های آینده باید بر گروه‌های دارویی فعلی در دسترس تکیه کنیم. با توجه به ادامه‌ی ایجاد مقاومت، تلاش قابل توجهی برای حفظ کارآیی این گروه‌های دارویی لازم است.



کاهش در تعداد داروهای ضد باکتریایی جدید سیستمیک که ظرف یک دوره‌ی ۳۰ ساله توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته‌اند.

فصل

۴۳

آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و سایر آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر غشاء و دیواره سلولی

Camille E. Beauduy, PharmD, & Lisa G. Winston, MD*

مطالعهٔ موردی

یک مرد ۴۵ ساله با آمبولانس به اورژانس بیمارستان محلی منتقل شده است. همسر او بیان می‌کند که بیمار تا ۳ روز پیش هیچ مشکلی نداشته است. تا اینکه به تب و سرفه خلط‌دار دچار می‌شود. طی ۲۴ ساعت گذشته، بیمار از سردرد شکایت داشته و به طور فزاینده‌ای اغتشاش شعور دچار می‌شود. براساس اظهارات همسر، بیمار به دلیل سابقه فشارخون بالا، هیدروکلروتیازید و لیزینوپریل مصرف می‌کرده و نسبت به آموکسی‌سیلین آلرژی داشته است. بیمار چند سال پیش در پی مصرف آموکسی‌سیلین برای درمان برونشیت، به بثورات دچار شده است. در معاینه فیزیکی، تب (۳۸/۷ درجه سلسیوس [۱۰۱/۷°F])، افت فشار خون (۹۰/۵۴mmHg)، تاکی‌پنه (۳۶ بار در دقیقه)، و تاکی‌کاردی (۱۱۰ بار در دقیقه) وجود دارد. او نشانه‌های مننژیسموس ندارد اما تنها اشخاص را می‌شناسد. در رادیوگرافی در جای قفسه سینه، تراکمی در بخش تحتانی ریه چپ مشاهده می‌شود که با پنومونی همخوانی دارد. پزشک تصمیم می‌گیرد که آنتی‌بیوتیک تجربی را آغاز کند و به کمک پونکسیون کمری، مننژیت باکتریایی را تأیید یا رد نماید. کدام رژیم آنتی‌بیوتیکی باید آغاز شود تا هم پنومونی و هم مننژیت را درمان کند؟ آیا سابقه بروز بثورات در پی مصرف آموکسی‌سیلین، بر انتخاب آنتی‌بیوتیک اثر می‌گذارد؟ برای پاسخ خود دلایلتان را ذکر کنید.

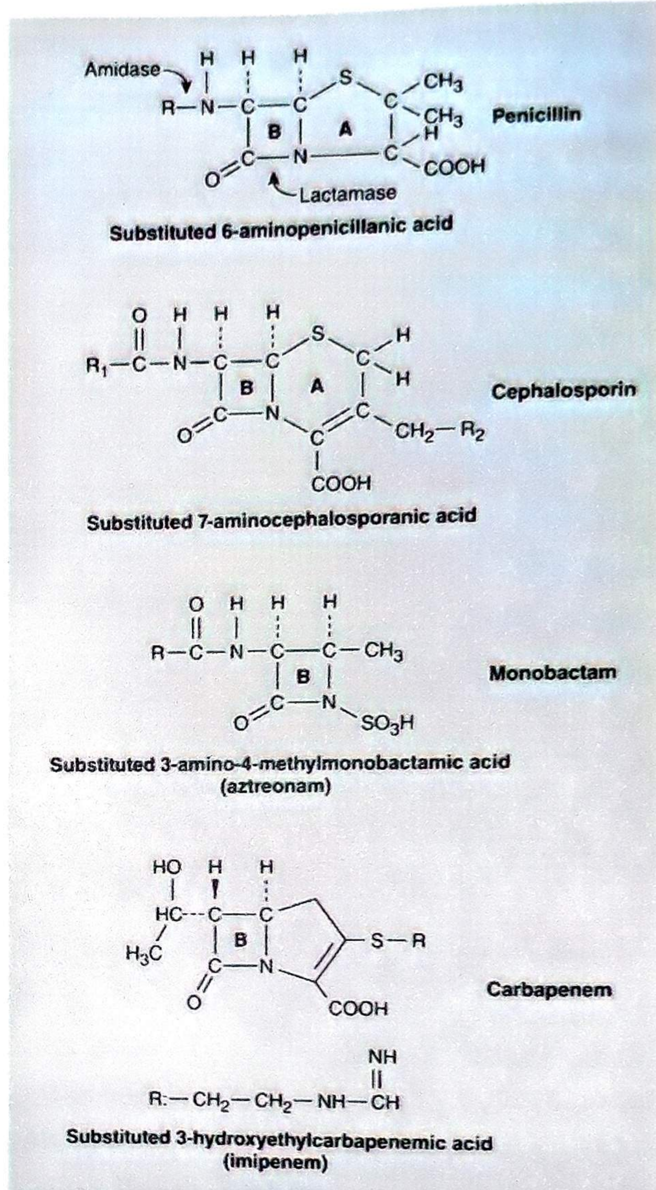
داروهای بتالاکتام

پنی‌سیلین‌ها

آنها از نظر شیمی، مکانیسم اثر، تأثیرات فارماکولوژیک، و مشخصات ایمونولوژیک با سفالوسپورین‌ها، منوباکتام‌ها، کارباپنم‌ها، و مهارکننده‌های بتالاکتاماز، ویژگی‌های مشترکی دارند. پنی‌سیلین‌ها تحت عنوان داروهای بتالاکتام طبقه‌بندی می‌شوند که علت آن وجود حلقه لاکتام چهار عنصری آنها است.

ساختمان شیمیایی

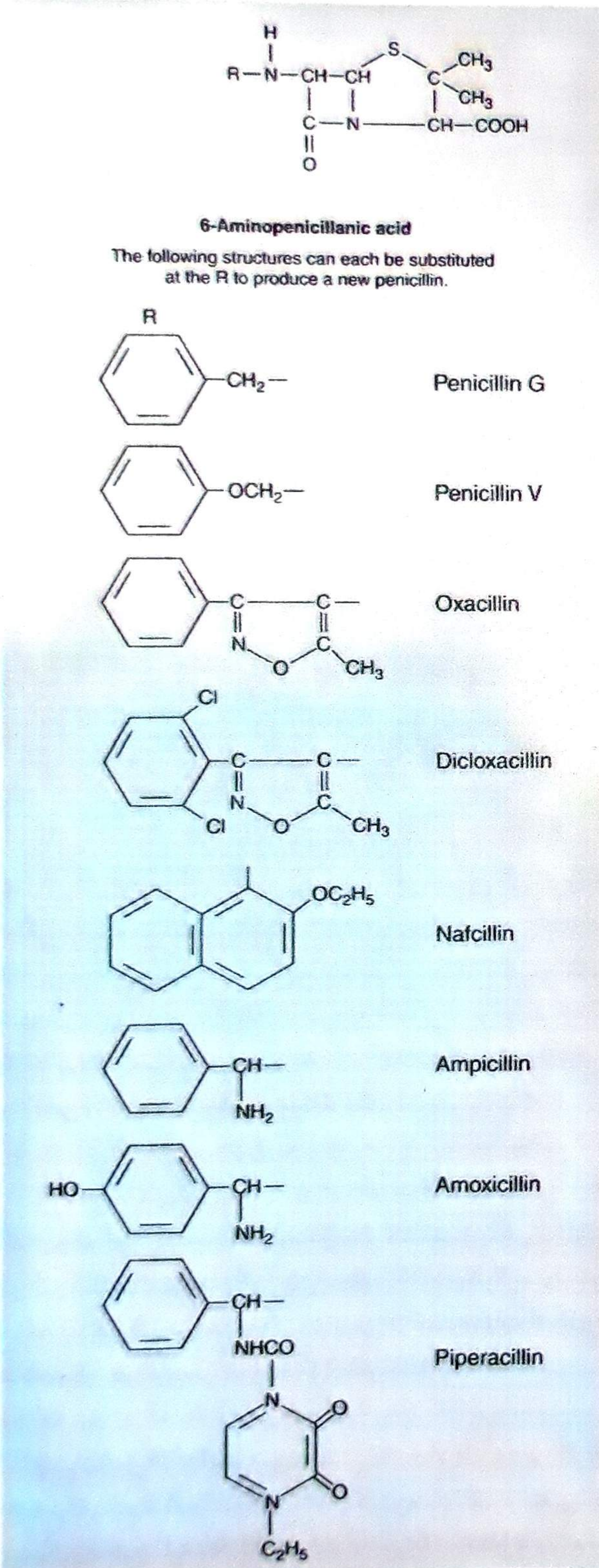
تمامی پنی‌سیلین‌ها در ساختمان پایه خود که در شکل ۱-۴۳ نشان داده شده مشابه هستند. یک حلقه تیازولیدین (A) وجود دارد که به یک حلقه β- لاکتام (B)، که خود دارای یک گروه آمین ثانویه است (-RNH)، متصل می‌گردد. استخلاف‌های R که در شکل ۲-۴۳ نشان داده شده‌اند می‌توانند به گروه آمینی متصل شوند. استحکام ساختاری هسته ۶- آمینوپنی‌سیلانیک اسید (حلقه A به همراه B) جهت فعالیت بیولوژیکی این ترکیبات ضروری است. اگر حلقه بتالاکتام‌ازهای باکتریایی هیدرولیز شود، فراورده حاصل پنی‌سیلیتوئیک اسید خواهد بود که فاقد فعالیت شد باکتریایی است.



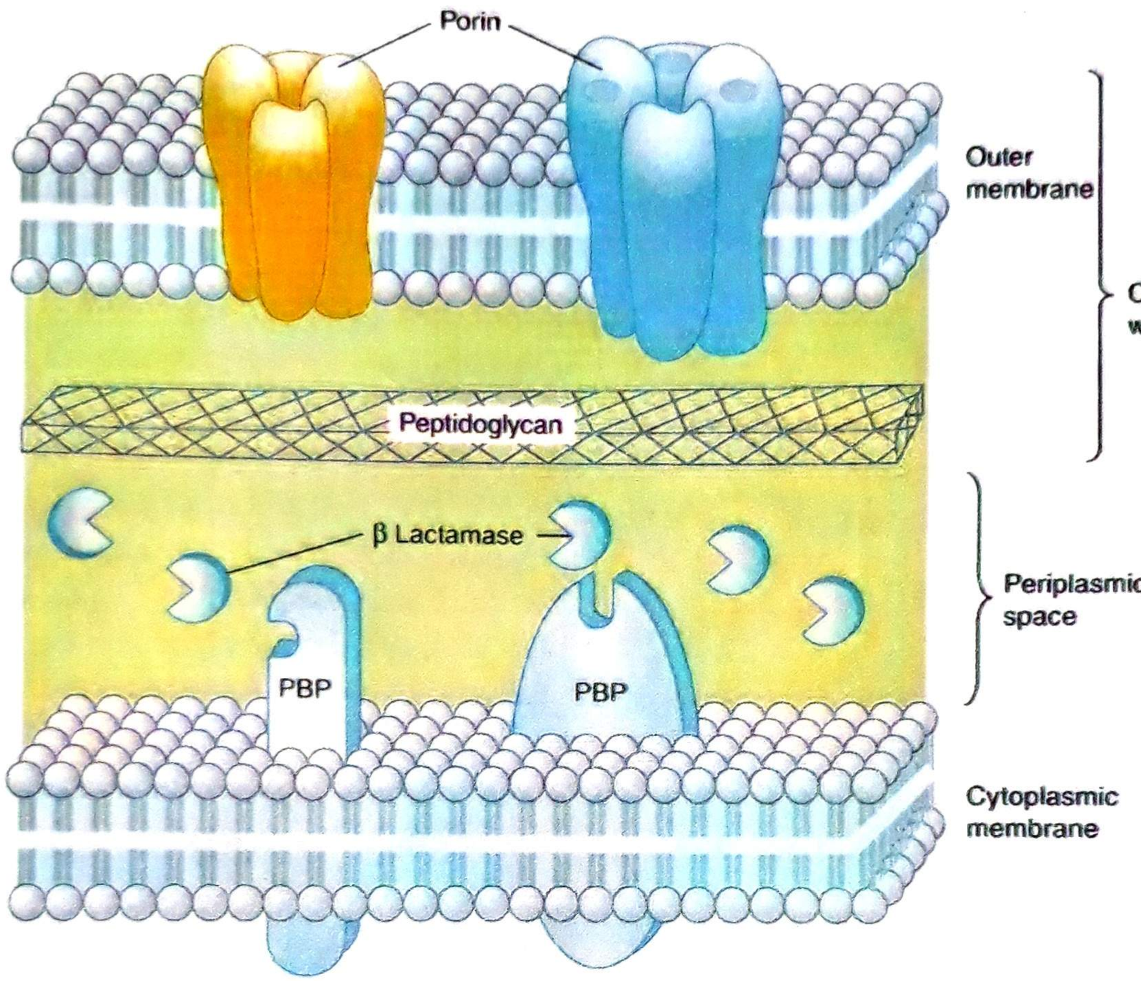
شکل ۱-۴۳. ساختمان هسته مرکزی چهار خانواده از آنتی‌بیوتیک‌های β- لاکتام. حلقه مشخص B در هر ساختار همان حلقه β- لاکتام است. پنی‌سیلین‌ها حساس به متابولیسم باکتریایی هستند و توسط آمیدازها و لاکتازماها در نقاط نشان داده شده غیرفعال می‌گردند. توجه نمایید که کاربابنم‌ها یک ساختار شیمیایی فضایی متفاوتی در حلقه لاکتام (یعنی جایی که احتمالاً در مقاومت به اغلب بتالاکتامازهای شایع شرکت دارد) دارند. استخلاف‌های خانواده پنی‌سیلین و سفالوسپورین به ترتیب در شکل‌های ۲-۴۳ و ۶-۴۳ نشان داده شده‌اند.

الف) طبقه‌بندی

اتصال استخلاف‌های مختلف به نیمه‌ی ۶- آمینوپنی‌سیلانیک اسید، ویژگی‌های اصلی فارماکولوژیک و ضدباکتریایی مولکول‌های ایجاد شده را تعیین می‌کند. پنی‌سیلین‌ها می‌توانند در یکی از سه گروه زیر جای گیرند. در هر یک از این گروه‌ها، ترکیباتی قرار دارند



شکل ۲-۴۳. زنجیرهٔ جانبی بعضی از پنی‌سیلین‌ها (گروه‌های R).



شکل ۳-۴۳. یک نمای بسیار ساده شده از پوشش سلولی یک باکتری گرم منفی. غشای خارجی که دو لایه چربی است. در گرم منفی‌ها وجود دارد و در گرم مثبت‌ها مشاهده نمی‌شود. در این لایه پورین‌ها رسوخ می‌کنند که پروتئین‌های ویژه‌ای می‌باشند و کانال‌ها را می‌سازند و دسترسی هیدروفیل به غشای سیتوپلاسمی را فراهم می‌سازند. لایه پپتیدوگلیکان منحصر به باکتری‌ها است و در ارگانیسم‌های گرم مثبت بسیار ضخیم‌تر از گرم منفی می‌باشد. غشاء خارجی و لایه پپتیدوگلیکان با هم دیواره سلولی را می‌سازند. PBPها پروتئین‌های غشایی هستند که پیوند متقاطع با پپتیدوگلیکان می‌دهند. بتالاکتامازها (در صورت وجود) در فضای بری‌پلاسمیک یا بر روی سطح خارجی غشای سیتوپلاسمی قرار می‌گیرند و در آنجا آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتامی را که به غشاء خارجی نفوذ کرده‌اند، تخریب می‌کنند.

که در برابر اسید معده به نسبت پایدار هستند و برای تجویز خوراکی مناسب هستند، نظیر پنی‌سیلین V، دی‌کلوگزاسیلین و آموکسی‌سیلین. زنجیره‌های جانبی و برخی از خصوصیات افتراقی نمونه‌ی بارز هر گروه در شکل ۲-۴۳ نشان داده شده است.

۱- پنی‌سیلین‌ها (مانند پنی‌سیلین G) – اینها بیشترین اثر را علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت، کوکسی‌های گرم منفی، و بی‌هوازی‌هایی که بتالاکتاماز تولید نمی‌کنند، دارا هستند و تأثیراندکی علیه باسیل‌های گرم منفی دارند. آنها مستعد هیدرولیز به وسیله بتالاکتامازها هستند.

۲- پنی‌سیلین‌های ضد استافیلوکوکی (مانند نفسیلین) – این پنی‌سیلین‌ها به بتالاکتامازهای استافیلوکوکی مقاوم هستند. آنها علیه استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌ها فعال هستند ولی تأثیری بر آنتروکوک‌ها، باکتری‌های بی‌هوازی، و باسیل‌ها و کوکسی‌های گرم منفی ندارند.

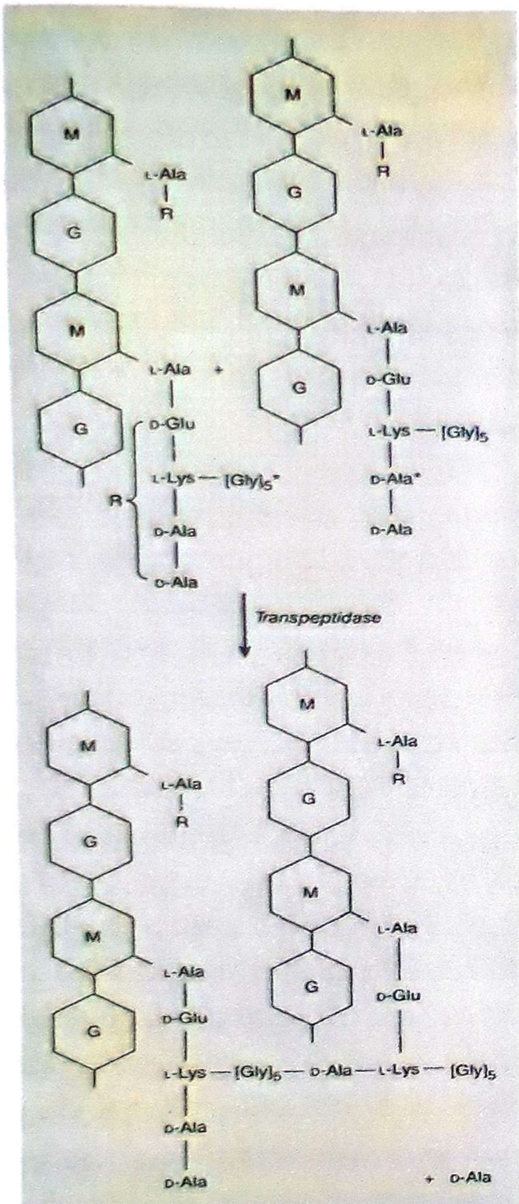
۳- پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف (آمینو پنی‌سیلین‌ها و پنی‌سیلین‌های ضد پسودومونایی) – این داروها ضمن حفظ طیف ضدمیکروبی پنی‌سیلین، دارای تأثیرات بهتری علیه ارگانیسم‌های گرم منفی‌اند، اما مانند پنی‌سیلین آنها به طور نسبی به وسیله بتالاکتامازها هیدرولیز می‌شوند.

ب) واحدها و اشکال مصرفی پنی‌سیلین

فعالیت پنی‌سیلین G از ابتدا به صورت واحد بیان شد. سدیم پنی‌سیلین G کریستال تقریباً حاوی ۱۶۰۰ واحد بر میلی‌گرم است (۱ واحد= ۰/۶ میکروگرم؛ ۱ میلیون واحد پنی‌سیلین = ۰/۶ گرم). در زمان تجویز پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی به جای واحد از وزن استفاده می‌شود. **حداقل غلظت مهاری (MIC)** هر پنی‌سیلین (یا داروی ضد میکروبی دیگر) معمولاً به صورت میکروگرم بر میلی‌لیتر بیان می‌شود. اغلب پنی‌سیلین‌ها به صورت نمک سدیم یا پتاسیم اسید آزاد هستند. پتاسیم پنی‌سیلین G، به طور تقریبی حاوی ۱/۷ میلی‌اکی‌والان یون پتاسیم در هر میلیون واحد پنی‌سیلین است (۲/۸ میلی‌اکی‌والان بر گرم). نفسیلین حاوی Na^+ به میزان ۲/۸ میلی‌اکی‌والان بر گرم است. نمک‌های پروکایین و بنزاتین پنی‌سیلین G، اشکال ذخیره‌ای به منظور تزریق داخلی عضلانی هستند. در شکل کریستالینی خشک، نمک‌های پنی‌سیلین برای سال‌ها در درجه حرارت ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد پایدار هستند. محلول‌ها به سرعت فعالیت خویش را از دست می‌دهند (به عنوان نمونه ۲۴ ساعت در درجه حرارت ۲۰c°) و باید به صورت تازه برای تزریق آماده شوند.

مکانیسم اثر

پنی‌سیلین‌ها، همانند تمامی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، رشد باکتریایی را با تداخل در **واکنش ترانس پپتیداسیون** در ساخت دیواره سلول باکتریایی مهار می‌کنند. دیواره سلول یک لایه خارجی انعطاف‌ناپذیر است که غشای سیتوپلاسمی را به طور کامل احاطه کرده است (شکل ۳-۴۳). باعث حفظ شکل و یکپارچگی سلولی و جلوگیری از لیز سلول در برابر فشار بالای اسموتیک می‌شود. دیواره سلول از یک پلمیر پیچیده و دارای پیوندهای متقاطع از پلی‌ساکاریدها و پلی‌پپتیدها به نام پپتیدوگلیکان (که به عنوان مورین یا موکوپپتید هم معروف است) تشکیل شده است. پلی‌ساکارید حاوی قندهای آمینی *N- استیل گلوکزآمین* و *N- استیل مورامیک اسید* به صورت یک درمیان است (شکل ۴-۴۳). یک پپتید پنج اسید آمینه‌ای به قند *N- استیل مورامیک اسید* متصل می‌شود. این پپتید به *D- آلانیل -D- آلانین* ختم می‌شود. پروتئین پیوندشده به پنی‌سیلین (PBP، یک آنزیم) طی فرآیند ایجاد اتصال متقاطع با یک پپتید مجاور آلانین انتهایی را برمی‌دارد. پیوند متقاطع سبب انعطاف‌ناپذیری ساختاری دیواره سلول می‌شود. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام از لحاظ ساختاری آنالوگ سوبسترای طبیعی *D- آلانیل -D- آلانین* هستند و به صورت کووالان به



شکل ۴-۴۳. واکنش ترانس پپتیداسیون در استافیلوکوک طلایی که به وسیله آنتی‌بیوتیک‌های β- لاکتام مهار می‌شود. دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت از زنجیره‌های طویل پلیمری پپتیدوگلیکان تشکیل شده است که حاوی آمینوهگزوزهای *N*- استیل گلوکزآمین (G) و *N*- استیل مورامیک اسید (M) به صورت یک در میان است و زنجیره‌های جانبی پنتاپپتید (در *استافیلوکوک طلایی*) به وسیله پل‌های پنتاگلیسین به آن متصل می‌شوند. ترکیب دقیق زنجیره‌های جانبی در گونه‌های مختلف، متفاوت است. در شکل، قطعات کوچکی از دو نوع متفاوت این گونه زنجیره‌های پلیمری، و زنجیره‌های جانبی اسید آمینه‌های آنها مشاهده می‌گردد. این پلیمرهای خطی باید توسط ترانس پپتیداسیون زنجیره‌های جانبی در نقاطی که به وسیله ستاره نشان داده شده‌اند، به صورت متقاطع به هم متصل شوند تا قدرت و استحکام مورد نیاز برای بقای سلول را فراهم کنند.

مکان‌های فعال PBP متصل می‌شوند. این اتصال واکنش ترانس‌پپتیداسیون را مهار می‌کند (شکل ۵-۴۳). ساخت پپتیدوگلیکان متوقف می‌شود، و سلول می‌میرد. مکانیسم دقیق مسؤول مرگ سلول به طور کامل شناخته نشده است، اما اتولیزین‌ها و برهم خوردن مورفوژنز دیواره‌ی سلولی در آن دخیل هستند. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام تنها زمانی سلول‌های باکتری را نابود می‌کنند که سلول‌ها به طور فعال در حال رشد و ساخت دیواره سلول باشند.

مقاومت

مقاومت نسبت به پنی‌سیلین‌ها و سایر بتالاکتام‌ها به یکی از این چهار مکانیسم کلی مربوط می‌باشد: (۱) فعال ساختن آنتی‌بیوتیک به وسیله بتالاکتاماز، (۲) تغییر PBPهای هدف، (۳) اختلال در نفوذ دارو به PBPهای هدف و (۴) پس زدن آنتی‌بیوتیک به بیرون. تولید بتالاکتاماز شایع‌ترین مکانیسم مقاومت است. صدها بتالاکتاماز متفاوت شناسایی شده‌اند. برخی از آنها، مانند بتالاکتامازهای تولید شده توسط *استافیلوکوک طلایی*، *هموفیلوس آنفولانزا*، و *اشریشیا کولی*، بر داروهای به نسبت محدودی اثر می‌کنند. پنی‌سیلین‌ها را در سفالوسپورین‌ها ترجیح می‌دهند. سایر بتالاکتامازها، مانند AmpC بتالاکتاماز تولید شده به وسیله *پسودومونا آئروژینوزا* و گونه‌های *آنتروباکتر* و بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف (ESBL) وسیع‌الطیف‌تر هستند و هم سفالوسپورین‌ها و هم پنی‌سیلین‌ها را هیدرولیز خواهند کرد. کارباپنم‌ها نسبت به هیدرولیز توسط پنی‌سیلینازها و سفالوسپورینازها بسیار مقاوم هستند، ولی به وسیله متالوبتالاکتاماز و کارباپنمازها هیدرولیز می‌شوند.

تغییر در PBPهای هدف اساس مقاومت نسبت به متی‌سیلین در استافیلوکوک‌ها و نسبت به پنی‌سیلین در پنوموکوک‌ها و انتروکوک‌ها است. این ارگانیسم‌های مقاوم PBPهایی تولید می‌کنند که میل ترکیبی‌اندکی برای اتصال به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام دارند و در نتیجه آنها مهار نمی‌شوند، مگر آنکه غلظت‌های به نسبت بالایی از دارو که اغلب فراتر از مقابل قابل دستیابی بالینی است، وجود داشته باشند.

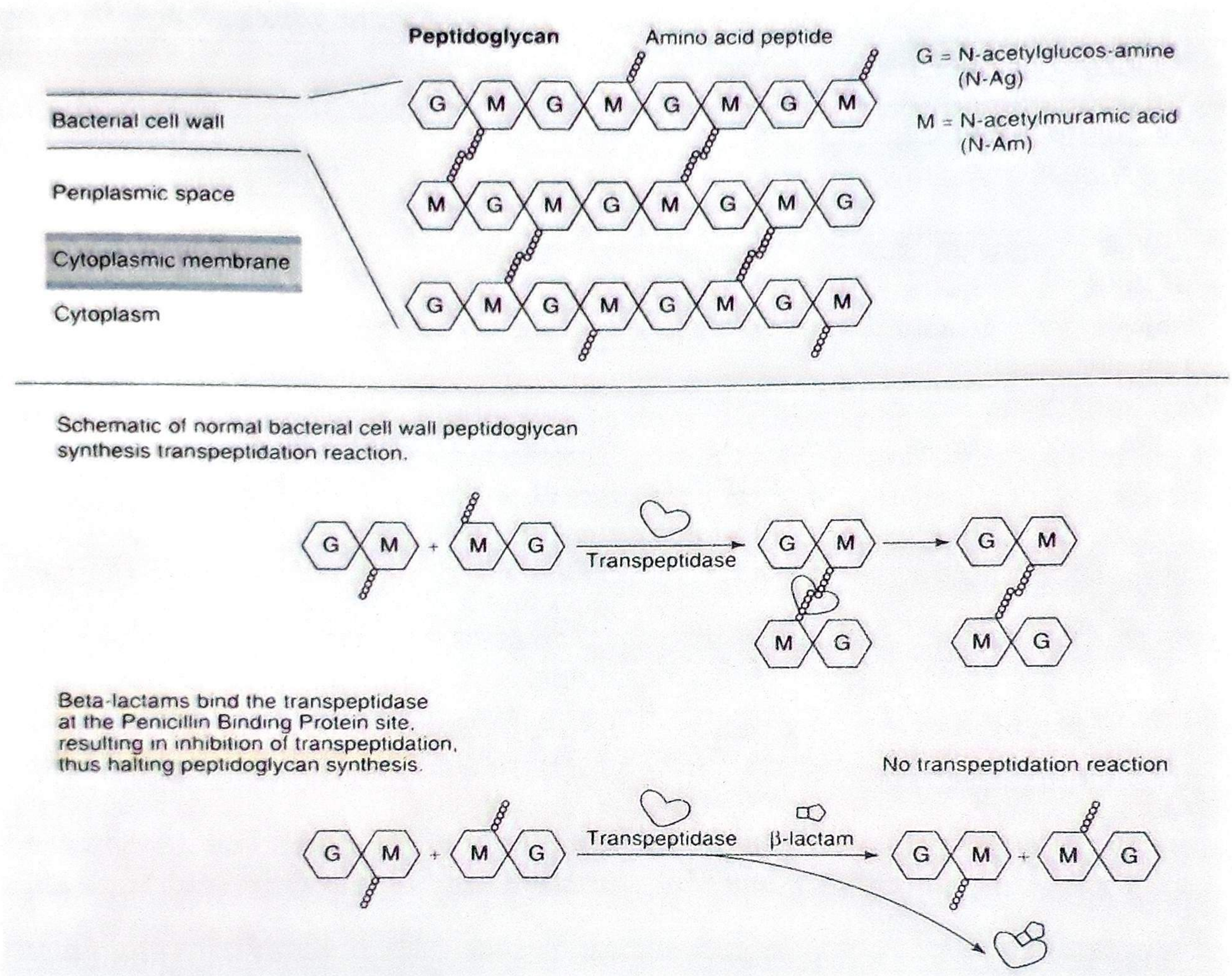
مقاومت به وسیله اختلال در نفوذ آنتی‌بیوتیک به PBPهای هدف تنها در گونه‌های گرم منفی مشاهده می‌شود و ناشی از نفوذناپذیری غشاء خارجی دیواره‌ی سلولی است که در باکتری‌های گرم مثبت وجود ندارد. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام از غشاء خارجی عبور می‌کنند و از طریق کانال‌های پروتئینی غشاء خارجی که پورین نام دارند به ارگانیسم‌های گرم منفی وارد می‌شوند. عدم وجود کانال‌های مناسب یا تنظیم کاهشی تولید آنها می‌تواند ورود دارو به سلول را به میزان زیادی مختل کند. معمولاً اختلال در نفوذ به تنهایی برای بروز مقاومت کافی نیست، زیرا در نهایت مقادیر کافی از آنتی‌بیوتیک در جهت مهار رشد وارد سلول می‌شود. با این حال، چنین سدی در حضور یک بتالاکتاماز حتی اگر غیرفعال باشد مهم خواهد بود، زیرا آنتی‌بیوتیک زودتر از ورود سلول هیدرولیز می‌گردد. همچنین ارگانیسم‌های گرم منفی می‌توانند یک پمپ خارج‌کننده تولید نمایند که حاوی ترکیبات پروتئینی سیتوپلاسمی و پری‌پلاسمیک است و برخی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را از فضای پری‌پلاسم به بیرون از غشای خارجی دیواره‌ی سلولی پس می‌زند.

فارماکوکینتیک

جذب خوراکی داروی تجویز شده در پنی‌سیلین‌های مختلف بسیار متفاوت است، که تا حدی به پایداری آنها در برابر اسید و اتصال به پروتئین بستگی دارد. جذب گوارشی نفسیلین غیرقابل پیش‌بینی است، بنابراین برای تجویز خوراکی مناسب نیست. دی‌کلوگزاسیلین، آمپی‌سیلین، و آموکسی‌سیلین در برابر اسید پایدار هستند و جذب به نسبت خوبی دارند، و پس از مصرف یک دوز خوراکی ۵۰۰ میلی‌گرمی، غلظت سرمی آنها در حد ۴ تا ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر فراهم می‌شود. جذب اغلب پنی‌سیلین‌های خوراکی (به استثنای آموکسی‌سیلین) به وسیله غذا مختلف می‌شود، و داروها باید حداقل ۱ تا ۲ ساعت قبل یا بعد از غذا تجویز شوند.

روش تجویز داخل وریدی برای پنی‌سیلین G نسبت به تزریق داخل عضلانی آن ترجیح داده می‌شود، چرا که تجویز داخل عضلانی دوزهای بالا موجب تحریک و درد موضعی می‌گردد. غلظت سرمی ۳۰ دقیقه پس از تزریق داخل وریدی 1g پنی‌سیلین G (قریب به ۱/۶ میلیون واحد) ۲۰ تا ۵۰ میکروگرم بر میلی‌تر خواهد بود. تنها بخشی از کل داروی موجود در سرم به صورت داروی آزاد است که غلظت آن به وسیله میزان اتصال به پروتئین تعیین می‌شود. پنی‌سیلین‌های به شدت متصل‌شونده به پروتئین (مانند نفسیلین) در کل نسبت به پنی‌سیلین‌هایی که به میزان کمتری به پروتئین متصل می‌شوند (مانند پنی‌سیلین G، یا آمپی‌سیلین)، سطوح پایین‌تری از داروی آزاد را در سرم ایجاد می‌کنند. پنی‌سیلین‌ها به طور گسترده‌ای در بافت‌ها و مایعات بدن توزیع می‌شوند و موارد استثنای محدودی دارند. آنها مولکول‌هایی قطبی هستند و به همین دلیل غلظت داخل سلولی آنها بسیار کمتر از غلظت در مایعات خارجی سلولی است.

بنزاتین و پروکایین پنی‌سیلین‌ها به گونه‌ای طراحی شده‌اند تا با تأخیر در جذب، موجب تداوم غلظت خونی و بافتی شوند. پس از



شکل ۵-۴۳. نمایی از دیواره سلولی باکتری و مراحل تولید طبیعی پپتیدوگلیکان دیواره سلولی از طریق ترانس پپتیداسیون. N=M- استیل مورامیک اسید؛ Glc= گلوکز، G یا NAcGlc= N- استیل گلوکز آمین. بتالاکتام‌ها از طریق متصل کردن ترانس پپتیداز در محل پروتئین متصل به پنی‌سیلین عمل می‌کنند که منجر به مهار ترانس پپتیداسیون می‌شود و در نتیجه تولید پپتیدوگلیکان متوقف می‌شود.

یک تزریق منفرد داخل عضلانی ۱/۲ میلیون واحد بنزاتین پنی‌سیلین، سطح سرمی به مدت ۱۰ روز در حدی بالاتر از ۰/۰۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر حفظ می‌شود که برای درمان عفونت ناشی از استرپتوکوک‌های پتاهمولیتیک کافی است. پس از ۳ هفته غلظت مزبور همچنان بیش از ۰/۰۰۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر است که جهت پیش‌گیری از عفونت استرپتوکوکی کفایت می‌کند. یک دوز ۶۰۰/۰۰۰ واحدی پروکایین پنی‌سیلین، حداکثر غلظت ۱ تا ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر را ایجاد می‌کند و از نظر بالینی، غلظت آن به طور معمول پس از یک تزریق داخلی عضلانی منفرد برای ۱۲ تا ۲۴ ساعت مفید است.

غلظت پنی‌سیلین در اغلب بافت‌ها با سرم برابر است. سطح پنی‌سیلین دفع شده در خلط و شیر ۱۵-۳٪ سطح موجود در سرم است. میزان نفوذ به چشم، دستگاه عصبی مرکزی، پروستات ناچیز است. با این حال، در التهاب فعال مننژ، مانند مننژیت باکتریایی، غلظت پنی‌سیلین می‌تواند به دنبال تزریق روزانه ۱۸ تا ۲۴ میلیون واحد، به ۱ تا ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر برسد. این غلظت برای از بین بردن سویه‌های حساس پنوموکوک‌ها و مننگوکوک‌ها کافی است.

پنی‌سیلین به سرعت به وسیله کلیه‌ها در ادرار دفع می‌شود؛ مقادیراندکی از آن از راه‌های دیگر دفع می‌گردد. ۹۰ درصد از دفع کلیوی توسط ترشح لوله‌ای و باقی‌مانده‌ی آن به روش پالایش

جدول ۱-۴۳. راهنمایی‌های برای تعدیل دوز برخی از پرمصرف‌ترین پنی‌سیلین‌ها

آنتی‌بیوتیک (روش تجویز)	دوز بزرگسالان	دوز اطفال[1]	دوز نوزادان[2]	دوز تعدیل شده در نارسایی کلیه براساس کلیرانس کراتینین که به صورت درصدی از دوز طبیعی که در نارسایی کلیه به کار می‌رود درمان شده	
				کلیرانس کراتینین در حدود ۵۰ mL/min	کلیرانس کراتینین در حدود ۱۰ mL/min
پنی‌سیلین‌ها					
پنی‌سیلین G (وریدی)	۶^۱۰×۴-۱ واحد هر ۶-۴ ساعت	۲۵,۰۰۰ -۴۰۰,۰۰۰ واحد بر کیلوگرم در روز در ۶-۴ دوز	۷۵,۰۰۰ -۱۵۰,۰۰۰ واحد بر کیلوگرم در روز در ۲ یا ۳ دوز	٪۷۵-۵۰	٪۲۵
پنی‌سیلین V (خوراکی)	۰/۵ -۰/۲۵ گرم هر ۶ ساعت	۵۰-۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۴ دوز	ــــ	ــــ	ــــ
پنی‌سیلین‌های ضد استافیلوکوکی					
کلوکزاسیلین، دی‌کلوکزاسیلین (خوراکی)	۰/۵ -۰/۲۵ گرم هر ۶ ساعت	۲۵-۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۴ دوز	ــــ	٪۱۰۰	٪۱۰۰
نفسیلین (وریدی)	۲-۱ گرم هر ۶-۴ ساعت	۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۶-۴ دوز	۷۵-۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۲ یا ۳ دوز	٪۱۰۰	٪۱۰۰
اگزاسیلین (وریدی)	۲-۱ گرم هر ۶-۴ ساعت	۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۶-۴ دوز	۷۵-۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۲ یا ۳ دوز	٪۱۰۰	٪۱۰۰
پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف					
آموکسی‌سیلین (خوراکی)	۰/۵ -۰/۲۵ گرم سه بار در روز	۴۰-۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۳ دوز		٪۶۶	٪۳۳
آموکسی‌سیلین/ پتاسیم کلاوولانات (خوراکی)	۵۰۰/۱۲۵ گرم ۳ بار در روز ۸۷۵/۱۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز	۴۰-۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۳ دوز	ــــ	٪۶۶	٪۳۳
پیپراسیلین/ تازوباکتام (وریدی)	۵-۴- ۳/۳۷۵ گرم هر ۶-۴ ساعت	۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۶-۴ دوز[3]	۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۲ دوز	٪۷۵-۵۰	٪۳۲-۲۵

۱- دوز تام نباید از دوز بزرگسالان بیشتر باشد.

۲- دوز ذکر شده مربوط به هفته نخست زندگی است. پس از آن دوز روزانه باید به میزان حدود ۵۰-۳۳٪ افزایش یابد. حد پایین دوز باید برای نوزادان زیر ۲ کیلوگرم منظور گردد. پس از ماه نخست زندگی، می‌توان از دوز براساس جزء پیپراسیلین است.

۳- دوز براساس جزء پیپراسیلین است.

گلومرولی انجام می‌پذیرد. نیمه عمر طبیعی پنی‌سیلین G حدود ۳۰ دقیقه است؛ در نارسایی کلیوی، این میزان ممکن است به ۱۰ ساعت برسد. آمپی‌سیلین و پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف کندتر از پنی‌سیلین G ترشح می‌شوند و نیمه عمر آنها ۱ ساعت است. برای پنی‌سیلین‌هایی که کلیرانس آنها به وسیله کلیه‌ها انجام می‌شود، تعدیل دوز باید براساس کارکرد کلیوی انجام گیرد، به گونه‌ای که اگر میزان کلیرانس کراتینین به ۱۰ میلی‌لیتر بر دقیقه یا کمتر برسد، دوز تجویز شده باید به طور تقریبی $\frac{1}{4}$ تا $\frac{1}{3}$ دوز طبیعی باشد (جدول ۱-۴۳).

نفسیلین به طور عمده به وسیله صفرا دفع می‌گردد، و حذف اگزاسیلین، دی‌کلوگزاسیلین، و کلوگزاسیلین هم به وسیله کلیه‌ها و هم صفرا صورت می‌پذیرد. بنابراین، این داروها در نارسایی کلیوی نیازی به تعدیل دوز ندارند. به این دلیل که کلیرانس پنی‌سیلین‌ها در نوزادان کافی نیست، دوزهایی که تنها براساس وزن تعدیل شده باشند، در نوزادان غلظت‌های سیستمیک بالاتری برای دوره‌های طولانی‌تر در مقایسه با بالغین ایجاد خواهند کرد.

مصارف بالینی

به استثنای آموکسی‌سیلین، پنی‌سیلین‌های خوراکی نباید به هنگام صرف غذا تجویز شوند بلکه، ۱ تا ۲ ساعت قبل یا بعد از غذا باید مصرف شوند تا اتصال آنها به پروتئین‌های غذایی و غیرفعال شدن آنها توسط اسید به حداقل ممکن برسد. آموکسی‌سیلین را می‌توان بدون توجه به صرف غذا تجویز کرد. سطح خونی تمامی پنی‌سیلین‌ها را می‌توان با تجویز همزمان پروبنسید، به مقدار ۰/۵g (۱۰mg/kg در اطفال) هر ۶ ساعت به صورت خوراکی افزایش داد، چون این دارو موجب اختلال در ترشح توبولی اسیدهای ضعیف مانند ترکیبات بتالاکتام می‌گردد. پنی‌سیلین‌ها را نباید هیچ‌گاه برای درمان عفونت ویروسی استفاده کرد و تنها زمانی باید آنها را تجویز کرد که شک بالینی قوی یا عفونت اثبات شده با ارگانیسم‌های حساس به آنها وجود دارد.

الف) پنی‌سیلین

پنی‌سیلین G داروی انتخابی برای عفونت‌های ایجاد شده به وسیله استرپتوکوک‌ها، مننگوکوک‌ها، برخی آنتروکوک‌ها، پنوموکوک‌های حساس به پنی‌سیلین، استافیلوکوک‌هایی که بتالاکتاماز تولید نمی‌کنند، *ترپونما پالیدوم* و برخی از اسپیروکت‌های خاص دیگر، برخی گونه‌های *کلستریدیوم*، *آکتینومیست‌ها* و برخی باسیل‌ها گرم مثبت دیگر، و ارگانیسم‌های گرم منفی بی‌هوازی که بتالاکتاماز تولید نمی‌کنند، می‌باشد. دوزهای مؤثر بر اساس نوع ارگانیسم، محل، و شدت عفونت، بین ۴ و ۲۴ میلیون واحد در روز متغیر هستند که به صورت داخل وریدی در ۴ تا ۶ دوز منقسم تجویز می‌شوند. تجویز دوز بالای پنی‌سیلین G می‌تواند به صورت انفوزیون داخل وریدی مداوم، نیز انجام گیرد. پنی‌سیلین V، شکل خوراکی پنی‌سیلین، تنها در عفونت‌های خفیف کاربرد دارد که به دلیل فراهم‌زیستی ضعیف آن، نیاز برای تجویز چهار بار در روز، و طیف ضدباکتریایی باریک آن، می‌باشد. آموکسی‌سیلین (که در ادامه شرح داده خواهد شد) اغلب به جای آن استفاده می‌شود.

بنزاتین پنی‌سیلین و پروکایین پنی‌سیلین G برای تزریق داخل عضلانی، سطوحی پایین اما پایا از دارو به وجود می‌آورند. یک تزریق داخل عضلانی منفرد بنزاتین پنی‌سیلین به مقدار ۱/۲ میلیون واحد یک درمان کارآمد برای فارنژیت استرپتوکوکی بتاهمولیتیک محسوب می‌شود. تزریق مشابه که به صورت داخل عضلانی هر ۳ تا ۴ هفته یک بار مصرف می‌شود، جهت پیشگیری از ابتلای دوباره کفایت می‌کند. بنزاتین پنی‌سیلین G (۲/۴ میلیون واحد داخل عضلانی هر هفته یک بار به مدت ۱ تا ۳ هفته) در درمان سیفیلیس مؤثر است. پروکایین پنی‌سیلین G که در گذشته برای درمان پنومونی پنوموکوکی بدون عارضه و گونوره به کار می‌رفت، امروزه به دلیل شیوع سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین در بین گنوکوک‌ها و نیاز به دوزهای بالاتر پنی‌سیلین G یا بتالاکتام‌های قوی‌تر برای درمان پنوموکوک‌ها، به ندرت استفاده می‌شود.

ب) پنی‌سیلین‌های مقاوم به بتالاکتاماز استافیلوکوکی (متی‌سیلین، نفسیلین و پنی‌سیلین‌های ایزوگسازولیل)

اندیکاسیون استفاده از این پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی عفونت با استافیلوکوک‌های تولیدکننده بتالاکتاماز است، هر چند سویه‌های حساس به پنی‌سیلین استرپتوکوک‌ها و پنوموکوک‌ها نیز نسبت به این داروها حساس هستند. لیستریا مونوسیتوژنز انتروکوک‌ها و سویه‌های مقاوم هستند. در سال‌های اخیر، به دلیل ظهور فزاینده مقاومت به متی‌سیلین در استافیلوکوک‌ها، تجویز تجربی این داروها به شدت کاهش یافته است. با این حال، برای عفونت‌های ناشی از سویه‌های حساس به متی‌سیلین و مقاوم به پنی‌سیلین استافیلوکوک‌ها، اینها داروهای انتخابی محسوب می‌شوند.

یک پنی‌سیلین ایزوگسازولیل مانند گلوگزاسیلین، یا دی‌گلوکزاسیلین، به میزان ۰/۲۵ تا ۰/۵ گرم خوراکی هر ۴ تا ۶ ساعت (۱۵ تا ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه برای اطفال)، به منظور درمان عفونت‌های استافیلوکوکی موضعی و خفیف تا متوسط مناسب است. این داروها به طور نسبی در برابر اسید پایدار هستند و فراهم زیستی قابل قبولی دارند. با این حال، غذا در جذب آنها تداخل می‌کند، و باید آنها را ۱ ساعت قبل یا بعد از غذا تجویز نمود.

متی‌سیلین نخستین پنی‌سیلین ضد استافیلوکوکی بود که ساخته شد، لیکن به دلیل میزان بالای عوارض جانبی‌اش دیگر

مصرف بالینی ندارد. برای عفونت‌های استافیلوکوکی جدی مثل اندوکاردیت، اگزاسیلین یا نفسیلین به میزان ۸ تا ۱۲ گرم در روز، به صورت انفوزیون داخل وریدی متناوب ۱ تا ۲ گرم هر ۴ تا ۶ ساعت (۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز برای اطفال) داروهای انتخابی محسوب می‌شوند.

پ) پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف آمینوپنی‌سیلین‌ها، کربوکسی پنی‌سیلین‌ها، و اوریدوپنی‌سیلین‌ها)

این داروها در مقایسه با پنی‌سیلین فعالیت بیشتری بر علیه باکتری‌های گرم منفی دارند که به دلیل افزایش توانایی جهت نفوذ به غشای خارجی گرم منفی‌ها است. این داروها نیز همانند پنی‌سیلین G توسط بسیاری از بتالاکتامازها غیرفعال می‌شوند.

آمینوپنی‌سیلین‌ها، یعنی آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین، طیف و اثر بسیار مشابهی دارند، اما آموکسی‌سیلین جذب خوراکی بهتری دارد. دوز ۵۰۰-۲۵۰ میلی‌گرم از آموکسی‌سیلین سه بار در روز معادل همان میزان آمپی‌سیلین با مصرف چهار بار در روز است. آموکسی‌سیلین به صورت خوراکی برای درمان عفونت‌های دستگاه ادراری، سینوزیت، اوتیت، و عفونت‌های دستگاه تنفس تحتانی مصرف می‌شود. آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین فعال‌ترین آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام خوراکی علیه پنوموکوک‌های دارای MIC بالا نسبت به پنی‌سیلین هستند و آنتی‌بیوتیک‌های ترجیحی بتالاکتام برای درمان عفونت‌های مشکوک ایجاد شده به وسیله این سویه می‌باشند. آمپی‌سیلین با دوز ۴ تا ۱۲ گرم روزانه به صورت داخل وریدی، برای درمان عفونت‌های جدی ایجاد شده به وسیله ارگانیسم‌های حساس، از جمله بی‌هوازی‌ها، انتروکوک‌ها، لیستریا مونوسیتوژن، و سویه‌های فاقد بتالاکتاماز کوکسی‌های گرم منفی و باسیل‌هایی مانند اشریشیاکولی، و گونه‌های سالمونلا استفاده می‌شود. سویه‌هایی از *H. influenza* که β- لاکتاماز تولید نمی‌کنند. در کل آسیب‌پذیر هستند، لیکن سویه‌های مقاوم به دلیل تغییر در PBPها در حال ظهور هستند. به دلیل تولید بتالاکتامازها توسط باسیل‌های گرم منفی درمان تجربی با آمپی‌سیلین برای درمان عفونت‌های دستگاه ادراری و تب تیفوئیدی دیگر ممکن نیست. آمپی‌سیلین علیه گونه‌های *کلبسیلا، انتروباکتر، پسودوموناآئروژینوزا، گونه سیتروباکتر، سراتیا مارسنس*، گونه‌های ایندول مثبت پروتئوس، و سایر هوازی‌های گرم منفی که به طور شایع در عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان دیده می‌شوند، مؤثر نیست. این ارگانیسم‌ها به طور درون‌زاد بتالاکتامازهایی تولید می‌کنند که آمپی‌سیلین را غیرفعال می‌کنند.

کربوکسی پنی‌سیلین‌ها، کاربنی سیلین و تیکارسیلین، برای وسیع‌تر کردن گستره تأثیر پنی‌سیلین‌ها بر روی پاتوژن‌های گرم منفی مثل پسودوموناآئروژینوزا ساخته شدند، اما امروزه، در ایالات متحده منسوخ شده‌اند. پیپراسیلین، نوعی اوریدوپنی‌سیلین، یک ترکیب فعال علیه تعداد زیادی از باسیل‌های گرم منفی، مانند کلبسیلا پنومونیه و پسودوموناآئروژینوزا است. پیپراسیلین تنها به صورت ترکیب با تازوباکتام، مهارکننده بتالاکتاماز، موجود است. به دلیل تمایل پسودومونا آئروژینوزا برای ایجاد مقاومت در طول درمان، در بیشتر موارد یک بتالاکتام ضد پسودومونایی در ترکیب با یک آمینوگلیکوزید یا فلوروکینولون تجویز می‌شود به خصوص در عفونت‌های خارج از دستگاه ادراری، اگرچه اطلاعاتی در حمایت از برتری درمان چند دارویی بر درمان تک دارویی در دسترس نیست.

آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، تیکارسیلین، و پیپراسیلین در ترکیب با یکی از چندین مهارکننده بتالاکتاماز نیز موجود هستند که عبارتند از کلاولانیک اسید، سولباکتام، یا تازوباکتام، اضافه کردن یک مهارکننده بتالاکتاماز، فعالیت این پنی‌سیلین‌ها را علیه سویه‌های تولیدکننده بتالاکتاماز *استافیلوکوک طلایی* و همچنین برخی از باکتری‌های گرم منفی تولیدکننده بتالاکتاماز گسترش می‌دهد (به بحث مهارکننده‌های بتالاکتاماز مراجعه شود).

عوارض جانبی

پنی‌سیلین‌ها در کل به خوبی تحمل می‌شوند و متأسفانه این امر باعث استفاده نامناسب و غلط از آنها شده است. اغلب عوارض جانبی جدی آنها ناشی از افزایش حساسیت می‌باشند. شاخص‌های آنتی‌ژنی که موجب حساسیت می‌گردند، محصولات حاصل از تجزیه پنی‌سیلین، به ویژه پنی‌سیلوییک اسید و ترکیباتی هستند که حاصل هیدرولیز قلیایی پنی‌سیلین متصل به پروتئین میزبان می‌باشند. سابقه قبلی یک واکنش پنی‌سیلین قابل اطمینان نیست؛ در حدود ۸-۵٪ از افراد جامعه ادعای چنین سابقه‌ای را دارند، در حالی که تنها درصد کمی از این عده به دنبال مصرف پنی‌سیلین دچار یک واکنش جدی می‌شوند. کمتر از ۱٪ از افرادی که پیش از این پنی‌سیلین را بدون هیچ حادثه‌ای مصرف کرده‌اند، در دفعات بعدی با مصرف دوباره پنی‌سیلین دچار یک واکنش آلرژیک می‌شوند. با این حال، به دلیل خطر بالقوه آنافیلاکسی در افراد دارای سابقه آلرژی جدی به پنی‌سیلین، این دارو باید با احتیاط تجویز گردد یا با یک داروی دیگر جایگزین شود. می‌توان از آزمون پوستی پنی‌سیلین نیز جهت ارزیابی واکنش افزایش حساسیت نوع یک استفاده کرد. در صورت منفی بودن آزمون پوستی، در اغلب بیماران می‌توان پنی‌سیلین را بدون خطر تجویز کرد.

واکنش‌های آلرژیک شامل شوک آنافیلاکسی (بسیار نادر، ۰/۰۵٪ از مصرف‌کنندگان)؛ واکنش‌هایی از نوع بیماری سرم (هم‌اکنون نادر هستند، کهیر، تب، تورم مفاصل، آنژیوادم، خارش شدید و ضعف تنفسی ۷ تا ۱۲ روز پس از تماس با پنی‌سیلین)؛ و بثورات پوستی گوناگون هستند. ضایعات دهان، تب، نفریت بینابینی

(یک واکنش خود ایمنی نسبت به یک مجموعه پروتئین – پنی‌سیلین)، ائوزینوفیلی، کم‌خونی همولیتیک و سایر اختلالات خونی، و اسکولیت نیز ممکن است روی دهند. اغلب بیماران آلرژیک نسبت به پنی‌سیلین‌ها را می‌توان با داروهای جایگزین درمان نمود. با این حال، در صورت لزوم (مانند درمان اندوکاردیت انتروکوکی یا سیفیلیس عصبی در یک بیماری که نسبت به پنی‌سیلین آلرژی جدی دارد)، می‌توان به کمک دوزهای به تدریج افزایش یابنده پنی‌سیلین حساسیت‌زدایی کرد.

در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، دوزهای بالای پنی‌سیلین می‌توانند باعث تشنج شوند. نفسیلین با نوتروپنی همراه است؛ اگزاسیلین می‌تواند موجب هپاتیت گردد؛ و متی‌سیلین باعث نفریت بینابینی می‌شود (و به همین دلیل دیگر استفاده نمی‌شود). دوزهای بالای خوراکی پنی‌سیلین‌ها ممکن است منجر به ناراحتی‌های گوارشی، به ویژه تهوع، استفراغ و اسهال گردند. آمپی‌سیلین با ایجاد کولیت کولیت دارای غشای کاذب همراه است. عفونت‌های ثانویه مانند کاندیدیاز مهبلی ممکن است روی دهند. مصرف آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین در زمینه‌ی بیماری‌های ویروسی باعث ایجاد بثورات پوستی شود چنین بثوراتی به ویژه طی عفونت حاد با ویروس اپشتن‌بار مشاهده می‌شود ولی بروز بثورات ممکن است کمتر از ارقامی باشد که از ابتدا گزارش شده است. پیپراسیلین – تازوباکتام، در ترکیب با ونکومایسین، با شیوع زیاد نارسایی حاد کلیوی در مقایسه با دیگر بتالاکتام‌های جایگزین همراه است.

سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها

سفالوسپورین‌ها مشابه پنی‌سیلین‌ها هستند، اما در برابر بسیاری از بتا – لاکتامازهای باکتریایی مقاوم‌تر می‌باشند و بنابراین طیف فعالیت وسیع‌تری دارند. با این حال، رشد سویه‌هایی از *E.coli* و گونه *کلبسیلا* که β- لاکتامازهای وسیع‌الطیفی را بیان می‌کنند که می‌توانند اکثر سفالسپورین‌ها ر هیدرولیز کنند رو به افزایش است و به صورت یک نگرانی بالینی درآمده است. سفالوسپورین‌ها بر *L. monocytogenes* مؤثر نیستند و از میان سفالوسپورین‌های در دسترس تنها سفتارولین تا حدی بر علیه انتروکوک‌ها فعالیت دارد.

ساختمان شیمیایی

هسته سفالوسپورین‌ها، ۷- آمینوسفالوسپورانیک اسید (شکل ۶-۴۳)، شباهت زیادی به ۶- آمینوپنی‌سیلانیک اسید (شکل ۱-۴۳) دارد. فعالیت ضد میکروبی درون‌زاد سفالوسپورین‌های طبیعی‌اندک است، ولی اتصال گروه‌های مختلف R_1 و R_2، صدها ترکیب قوی و دارای اثرات سمی کم را به وجود آورده است.

سفالسپورین‌ها را به طور عمده براساس طیف فعالیت ضدمیکروبی، در چهار گروه اصلی یا نسل می‌توان جای داد. بسیاری از سفالسپورین‌های جدید که اخیراً تولید شده‌اند در گروه‌های طبقه‌بندی قدیمی قرار نمی‌گیرند. ویژگی‌های اختصاصی و گستره فعالیت آنها در ادامه توضیح داده خواهد شد.

سفالوسپورین‌های نسل اول

این گروه شامل **سفادروکسیل، سفازولین، سفالکسین، سفالوتین، سفاپیرین و سفرادین** هستند. تنها سفازولین و سفالکسین در ایالات متحده در دسترس هستند. این داروها در مقابل کوکسی‌های گرم مثبت، مانند استرپتوکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها بسیار مؤثر هستند. سفالوسپورین‌های معمول علیه سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوک‌ها بی‌اثرند با این حال ترکیبات جدیدی تولید شده‌اند که دارای فعالیت علیه سوی‌های مقاوم به متی‌سیلین هستند (به مطالب پیش رو مراجعه شود). اشریشیاکولی، کلبسیلا پنومونیه و پروتئوس میرابیلیس اغلب حساس هستند، اما تأثیر آنها بر پسودومونا آئروژینوزا، گونه‌های پروتئوس ایندول مثبت، گونه آنتروباکتر، سراتیا مارسنس گوته سیتروباکتر و گونه آسینتوباکتر ضعیف است. کوکسی‌های بی‌هوازی (مانند پپتوکوک‌ها و پپتواسترپتوکوک‌ها) معمولاً حساس هستند، اما باکتروئیدس فراژیلیس این طور نیست.

فارماکوکینتیک و دوز مصرف

الف) خوراکی

سفالکسین از داروهای نسل اول خوراکی است که به طور گسترده در ایالات متحده استفاده می‌شود. بعد از مصرف دوز خوراکی ۵۰۰mg، سطح سرمی به ۲۰-۱۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌رسد. غلظت ادراری معمولاً خیلی بالا است، ولی در اکثر بافت‌ها سطح دارو متغیر است و به طور کلی کمتر از سطح سرمی می‌باشد. سفالکسین عمده به صورت خوراکی و در دوز ۰/۵g-۰/۲۵، چهار مرتبه در روز (۳۰mg/kg-۱۵ روزانه) تجویز می‌گردد. دفع به طور عمده به وسیله پالایش گلومرولی و ترشح توبولی به درون ادرار انجام می‌پذیرد. داروهای بلوک‌کننده‌ی ترشح توبولی، مانند پروبنسید، ممکن است سطوح سرمی را به طور چشمگیری افزایش دهند. در بیماران مبتلا به اختلالات کارکرد کلیه، دوز مصرفی باید کاهش داده شود (جدول ۲-۴۳).

ب) تزریقی

سفازولین هم‌چنان تنها سفالوسپورین تزریقی نسل اول است که مورد استفاده عمومی قرار می‌گیرد. بعد از انفوزیون داخل وریدی به میزان 1g، حداکثر سطح سفازولین به ۱۸۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر

می‌رسد. دوز معمول داخل وریدی سفازولین برای بزرگسالان ۲g–۰/۵ هر ۸ ساعت می‌باشد. سفازولین همچنین می‌تواند به صورت داخل عضلانی تجویز گردد. دفع آن کلیوی است و در افراد مبتلا به اختلالات عملکرد کلیوی دوز دارو باید تعدیل شود.

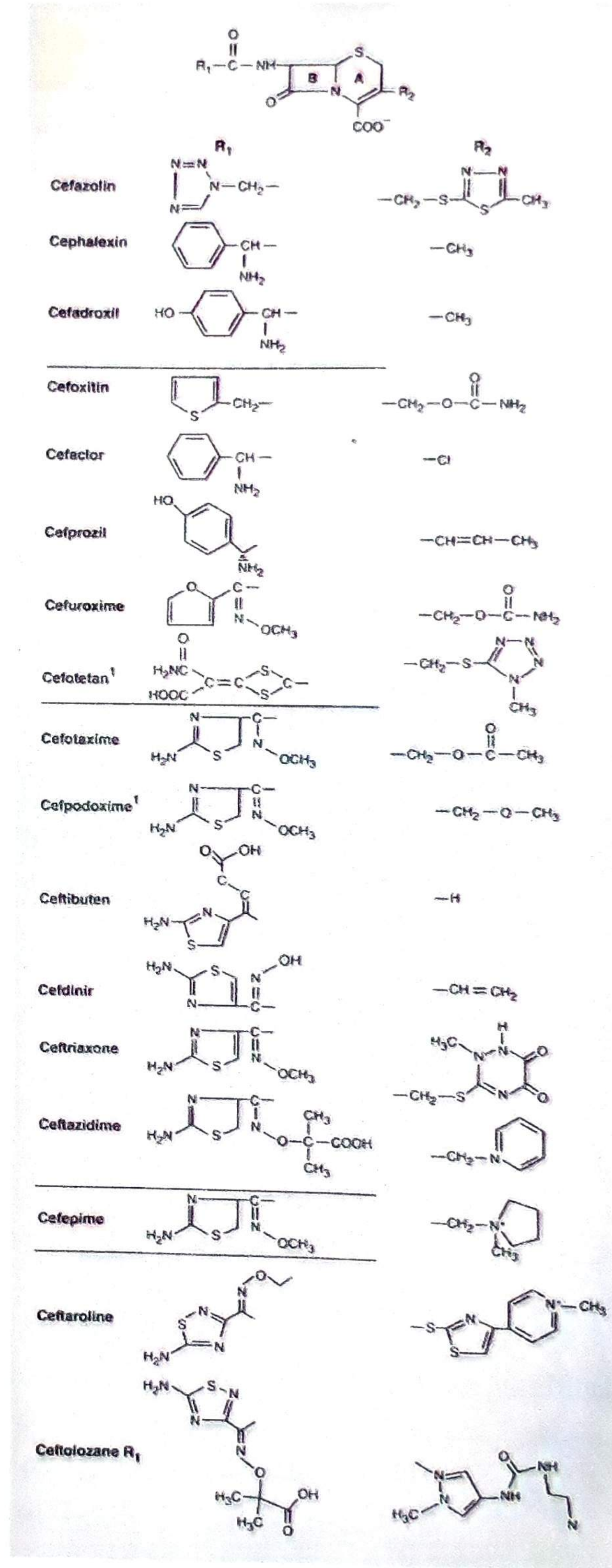
مصارف بالینی

داروهای خوراکی ممکن است برای درمان عفونت‌های ادراری و عفونت‌های استافیلوکوکی یا استرپتوکوکی مانند سلولیت یا آبسه‌های بافت نرم به کار روند. با این حال، نباید به سفالسپورین‌های خوراکی در درمان عفونت‌های جدی سیستمیک تکیه کرد.

سفازولین به خوبی به اغلب بافت‌ها نفوذ می‌کند. این ماده، داروی انتخابی برای پروفیلاکسی جراحی محسوب می‌شود. سفازولین ممکن است در عفونت‌هایی که *کلبسیلا پنومونیه* یا *اشریشیاکلی* مسئول بیماری شناخته شده‌اند، به کار رود. سفازولین به دستگاه عصبی مرکزی نفوذ نمی‌کند و نمی‌تواند جهت درمان منتزیت به کار رود. سفازولین یک جایگزین برای پنی‌سیلین ضداستافیلوکوکی در بیمارانی است که نسبت به پنی‌سیلین واکنش‌های آلرژیک خفیفی دارند و در عفونت‌های جدی استافیلوکوکی مانند باکتریمی نیز کارآیی آن مشخص شده است.

سفالسپورین‌های نسل دوم

داروهای این گروه عبارتند از **سفاکلور، سفامندول، سفونیسید، سفپروزیل، لوراکاربف، سفوروکسیم، و سفوراتیدکه سفاکلور، سفوروکسیم، و سفپروزیل** در ایالات متحده در دسترس هستند — و **سفامایسین‌هایی** که از لحاظ ساختاری مرتبط هستند، یعنی **سفوکسیتین** و **سفونتان** که علیه بی‌هوازی‌ها فعال هستند. این نسل گروهی ناهمگن از داروهای با تفاوت‌های مشخص در فعالیت، فارماکوکینتیک و سمیت هستند. به طور کلی، سفالوسپورین‌های نسل دو بر علیه ارگانیسم‌هایی که توسط داروهای نسل اول مهار می‌شوند فعال می‌باشند، اما علاوه بر آن پوشش گسترده‌تری نسبت به باکتری‌های گرم منفی نیز دارند گونه *کلبسیلا* (شامل انواعی که به سفالسپورین‌های نسل اول مقاوم هستند) معمولاً حساس هستند. سفوروکسیم و سفاکلور علیه *هموفیلوس آنفلوانزا* فعال هستند اما در مقابل باسیل *فراژیلیس* یا سراتیا این امر صادق نیست. برعکس، سفوکسیتین، و سفوتتان، در مقابل *باسیل فراژیلیس* و برخی از سویه‌های سراتیا فعال هستند اما فعالیت آنها در برابر هموفیلوس - آنفولانزا کمتر است. مشابه نسل اول سفالوسپورین‌ها، هیچ کدام از اعضای این گروه بر علیه انتروکوک‌ها یا پسودوموناآئروژینوزا مؤثر نیستند. در مقایسه با سایر



شکل - ۶-۴۳. ساختار بعضی از سفالوسپورین‌ها. R_1 و R_2 استخلاف‌های هسته ۷- آمینوسفالوسپورانیک اسید هستند. که در بالای تصویر قرار دارند. ساختمان‌های دیگر (سفوکسیتین و اشکال زیر آن) در خودشان تکمیل می‌شوند. استخلاف‌های اضافی نشان داده نشده‌اند.

جدول ۲-۴۳. راهنمایی تعیین دوز برخی از پرمصرف‌ترین سفالوسپورین‌ها و سایر آنتی‌بیوتیک‌های مهارکننده دیوار سلولی

آنتی‌بیوتیک (روش تجویز)	دوز بزرگسالان	دوز اطفال[1]	دوز نوزادان[2]	دوز تعدیل شده در نارسایی کلیه براساس کلیرانس کراتینین که به صورت درصدی از دوز طبیعی بیان شده است. کلیرانس کراتینین در حدود ۵۰mL/min	کلیرانس کراتینین در حدود ۱۰mL/min
سفالوسپورین‌های نسل اول					
سفالکسین (خوراکی)	۰/۵-۰/۲۵ گرم روزی چهار بار	۵۰-۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۴ دوز		٪۵۰	٪۲۵
سفازولین (وریدی)	۲-۰/۵ گرم هر ۸ ساعت	۱۰۰-۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۳ یا ۴ دوز		٪۵۰	٪۲۵
سفالوسپورین‌های نسل دوم					
سفوکسیتین (وریدی)	۲-۱ گرم هر ۶ تا ۸ ساعت	۱۵۰-۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۳ یا ۴ دوز		٪۵۰-۷۵	٪۲۵
سفوتتان (وریدی	۲-۱ گرم هر ۱۲ ساعت			٪۵۰	٪۲۵
سفوروکسیم (وریدی)	۱/۵-۰/۷۵ گرم هر ۸ ساعت	۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۳ یا ۴ دوز		٪۶۶	٪۲۵-۳۳
سفالوسپورین‌های نسل سوم و چهارم شامل سفتارولین فوزامیل					
سفوتاکسیم (وریدی)	۲-۱ گرم هر ۱۲-۶ ساعت	۲۰۰-۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۶-۴ دوز	۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۲ دوز	٪۵۰	٪۲۵
سفتازیدیم (وریدی)	۲-۱ گرم هر ۱۲-۶ ساعت	۱۵۰-۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۳ دوز	۱۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۲ یا ۳ دوز	٪۵۰	٪۲۵
سفتریاکسون (وریدی)	۴-۱ گرم هر ۲۴ ساعت	۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز	۵۰ میلی‌گرم	—	—

جدول ۲-۴۳. راهنمایی تعیین دوز برخی از پرمصرف‌ترین سفالوسپورین‌ها و سایر آنتی‌بیوتیک‌های مهارکننده دیوار سلولی

آنتی‌بیوتیک (روش تجویز)	دوز بزرگسالان	دوز اطفال[1]	دوز نوزادان[2]	دوز تعدیل شده در نارسایی کلیه براساس کلیرانس کراتینین که به صورت درصدی از دوز طبیعی بیان شده است. کلیرانس کراتینین در حدود ۵۰mL/min	کلیرانس کراتینین در حدود ۱۰mL/min
		در ۱ یا ۲ دوز	بر کیلوگرم در روز یک بار در روز		
سفپیم (وریدی)	۲-۰/۵ گرم هر ۱۲ ساعت	۱۲۰-۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۲ یا ۳ دوز		٪۵۰	٪۲۵
سفتازولین فوزامیل (وریدی)	۶۰۰mg هر ۱۲ ساعت			٪۶۶-۵۰	٪۳۳
ترکیبات سفالوسپورین - مهارکننده بتالاکتاماز					
سفتازیدیم - آویباکتام (وریدی)	۲/۵ گرم هر ۸ ساعت			٪۵۰-۲۵	٪۱۲/۵-۶/۲۵٪
سفتولوزان - تازوباکتام (وریدی)	۱/۵ گرم هر ۸ ساعت			٪۵۰-۲۵	مطالعه نشده است.
کارباپنم‌ها					
ارتاپنم (عضلانی یا وریدی)	۱ گرم هر ۲۴ ساعت	ــــ		٪۱۰۰[2]	٪۵۰
ایمی‌پنم (وریدی)	۰/۵-۰/۲۵ گرم هر ۸-۶ ساعت			٪۷۵	٪۵۰
مروپنم (وریدی)	۱ گرم هر ۸ ساعت (۲ گرم هر ۸ ساعت برای مننژیت)	۱۲۰-۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۲ دوز (حداکثر ۲ گرم هر ۸ ساعت)		٪۶۶	٪۵۰
دوری‌پنم	۵۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت			٪۵۰	٪۳۳
گلیکوپپتیدها					
وانکومایسین (وریدی)	۶۰-۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۳-۲ دوز	۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز در ۳ یا ۴ دوز	ابتدا ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم یکجا و سپس ۲۰ میلی‌گرم	٪۴۰	٪۱۰

جدول ۲-۴۳. راهنمایی تعیین دوز برخی از پرمصرف‌ترین سفالوسپورین‌ها و سایر آنتی‌بیوتیک‌های مهارکننده دیوار سلولی

آنتی‌بیوتیک (روش تجویز)	دوز بزرگسالان	دوز اطفال[1]	دوز نوزادان[2]	دوز تعدیل شده در نارسایی کلیه براساس کلیرانس کراتینین که به صورت درصدی از دوز طبیعی بیان شده است. کلیرانس کراتینین در حدود ۵۰mL/min	کلیرانس کراتینین در حدود ۱۰mL/min
			بر کیلوگرم در روز در ۲ دوز		
تلاوانسین	۱۰mg بر کیلوگرم روزانه وریدی)			٪۷۵	٪۵۰
دالباوانسین (وریدی)	۱۰۰۰ میلی‌گرم روز اول ۵۰۰ میلی‌گرم روز هشتم جایگزین: ۱۵۰۰ میلی‌گرم تک دوز	—— >۳۰mL/min		٪۷۵	
اوریتاوانسین (وریدی)	۱۲۰۰ میلی‌گرم تک دوز	—— >۳mL/min		مطالعه نشده است.	
لیپوپپتیدها (وریدی)					
داپتومایسین	۴-۶mg بر کیلوگرم روزانه			—— >۳۰mL/min	٪۵۰

۱- دوز تام نباید بیش از دوز بزرگسالان باشد.
۲- دوز ذکر شده در طی هفته نخست زندگی است پس از هفته نخست باید دوز روزانه در حدود ۵۰-۳۳٪ افزایش یابد. حد پایین باید برای نوزادان زیر ۲ کیلوگرم در نظر گرفته شود. پس از ماه نخست زندگی، می‌توان از دوز اطفال استفاده کرد.
۳- برای کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰mL/min معادل ۵۰٪ دوز.

سفالوسپورین‌ها، سفوکسیتین پایداری بهتری در مقابله با بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف تولید شده توسط اشیرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه نشان داده است. اطلاعات بالینی در دسترس، محدود می‌باشد، اما ممکن است جایگزینی برای کارباپنم‌ها در درمان عفونت‌های جدی ناشی از این ارگانیسم‌ها باشد. سفالوسپورین‌های نسل دوم ممکن است در محیط آزمایشگاهی علیه گونه انتروباکتر مؤثر باشند، اما سویه‌های جهش یافته مقاوم که نوعی بتالاکتاماز کروموزومی را بروز می‌دهند و این داروها (و سفالوسپورین‌های نسل سوم) را هیدرولیز می‌کنند به راحتی انتخاب می‌شوند و آنها را نباید برای درمان عفونت‌های انتروباکتر تجویز کرد.

فارماکوکینتیک و مقدار مصرف

الف) خوراکی

سفوروکسیم آگزتیل شایع‌ترین سفالوسپورین خوراکی در ایالات متحده است. دوز معمول برای بزرگسالان ۵۰۰mg-۲۵۰ خوراکی دو بار در روز است. اطفال باید ۴۰mg/kg-۲۰ روزانه تا حداکثر ۱g روزانه مصرف کنند. قابل پیش‌بینی است که این داروها علیه پنوموکوک‌های غیرحساس به پنی‌سیلین فعال باشند.

ب) تزریقی

پس از انفوزیون 1g داخل وریدی، سطوح سرمی اغلب سفالوسپورین‌های نسل دوم بین ۷۵ تا ۱۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر خواهد بود. تجویز داخل عضلانی دردناک است و باید از آن خودداری کرد. دوزها و فواصل بین آنها به داروی مورد نظر بستگی دارند (جدول ۲-۴۳). تفاوت‌های قابل توجهی در نیمه‌ی عمر، اتصال به پروتئین، و فواصل بین دوزها وجود درد. کلیرانس تمام این داروها بر عهده کلیه‌ها است. در نارسایی کلیوی، تعدیل دوز کلیه داروها الزامی است.

مصارف بالینی

سفالوسپورین‌های نسل دوم خوراکی علیه *هموفیلوس آنفلوانزا* یا *موراکسلا کاتارالیس* مولد بتالاکتاماز، مؤثر هستند و به طور عمده برای درمان سینوزیت، اوتیت، و عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی که این ارگانیسم‌ها دارای نقش مهمی هستند، به کار می‌روند. به دلیل فعالیت آنها علیه بی‌هوازی‌ها (از جمله بسیاری از سویه‌های باکتریوئیدس فراژیلیس)، سفوکسیتین و سفوتتان، در عفونت‌های بی‌هوازی مختلط چون پریتونیت، دیورتیکولیت، و بیماری التهابی لگن می‌توانند مفید باشند. سفوروکسیم برای درمان پنومونی اکتسابی از جامعه، استفاده می‌شود چون علیه *هموفیلوس آنفلوانزا* یا *کلبسیلا پنومونیه* مولد بتالاکتاماز و اغلب پنوموکوک‌ها فعال است. هر چند سفوروکسیم از سد خونی - مغزی عبور می‌کند، اما نسبت به سفتریاکسون یا سفوتاکسیم در درمان مننژیت کم‌اثرتر است و نباید به کار رود.

سفالوسپورین‌های نسل سوم

داروهای نسل سوم عبارتند از **سفوپرازون، سفوتاکسیم، سفتازیدیم، سفتی‌زوکسیم، سفتریاکسون، سفی‌کسیم، سفدینیر، سفپودوکسیم پروگزتیل، سفدیتورن پیووکسیل، سفتی‌بوتن و موگزالاکتام**. امروزه **سفتوپرازون، سفتی‌زوکسیم، و موگزالاکتام** در ایالات متحده در دسترس نیستند.

فعالیت ضدمیکروبی

این داروها در مقایسه با داروهای نسل دوم پوششی وسیع علیه باکتری‌های گرم منفی دارند و برخی از آنها دارای قدرت نفوذ به دستگاه عصبی مرکزی هستند. داروهای نسل سوم علیه *سیتروباکتر، سراتیا مارسنس و پروویدنسیا* فعال هستند. این داروها همچنین علیه سویه‌های مولد بتالاکتاماز هموفیلوس و نیسریا نیز کارآمد هستند. سفتازیدیم تنها داروی دارای فعالیت کافی علیه *پسودوموناآئروژینوزا* است، همانند داروهای نسل دوم، سفالوسپورین‌های نسل سوم به وسیله AmpC بتالاکتاماز تولید شده به صورت سرشتی هیدرولیز می‌شوند و بر تأثیر آنها علیه گونه‌های انتروباکتر نمی‌توان اطمینان کرد. سراتیا، پروویدنسیا، آسینتوباکتر، و سیتروباکتر نیز یک سفالوسپوریناز کد شده به وسیله کروموزوم تولید می‌کنند که وقتی که به صورت سرشتی بیان شود می‌تواند موجب مقاومت نسبت به سفالسپورین‌های نسل سوم گردد. سفی‌کسیم، سفدینیر، سفتی‌بوتن، و سفپودوکسیم پروگزتیل داروهایی خوراکی هستند که فعالیت مشابهی دارند به جز آن که سفی‌کسیم و سفتی‌بوتن تأثیر بسیار کمتری علیه پنوموکوک‌ها دارند و فعالیت ضعیفی علیه استافیلوکوک طلایی دارند.

فارماکوکینتیک و دوز مصرف

بعد از انفوزیون یک سفالسپورین تزریقی به صورت داخل وریدی به مقدار 1g، غلظت خونی به 60-140mcg/mL می‌رسد. سفالوسپورین‌های نسل ۳ به خوبی در نسوج و مایعات بدون نفوذ می‌کنند و سفالوسپورین‌های تزریقی، در مایع مغزی - نخاعی برای مهار اغلب عوامل بیماریزای حساس، به غلظت کافی می‌رسند.

نیمه عمر این داروها و فواصل لازم بین دوزهای مصرف بسیار متفاوت‌اند: سفتریاکسون (نیمه عمر ۸-۷ ساعت) می‌تواند به مقدار 15-50mg/k/g/d هر ۲۴ ساعت تزریق شود تک دوز روزانه 1g برای اغلب عفونت‌های جدی کافی است، و برای درمان مننژیت دوز ۲ گرم هر ۱۲ ساعت و برای درمان‌اندوکاریت دوز ۲ گرم هر ۲۴ ساعت توصیه می‌شود. بقیه داروهای این گروه (نیمه عمر ۱/۷-۱ ساعت) را می‌توان بسته به شدت عفونت هر ۸-۶ ساعت یک بار به میزان 2-12g در روز انفوزیون کرد. سفی‌کسیم می‌تواند به صورت خوراکی (200mg دوبار در روز یا 400mg یک بار در روز) برای درمان عفونت‌های دستگاه ادراری استفاده شود. به علت افزایش مقاومت، سفیکسیم دیگر برای درمان اورتریت و سرویسیت بدون عارضه‌ی گنوکوکی توصیه نمی‌شود. در حال حاضر سفتریاکسون داخل عضلانی به همراه آزیترومایسین داروی انتخابی درمان عفونت‌های گنوکوکی است. دوز بالغین برای سفپودوکسیم پروگزتیل و سفدیتورن پیووکسیل 200-400mg دو بار در روز، برای سفتی‌بوتن 400mg یک بار در روز، و برای سفدینیر 300mg هر ۱۲ ساعت می‌باشد. دفع سفتریاکسون به طور عمده از طریق سیستم صفراوی انجام می‌پذیرد و بنابراین در نارسایی کلیوی نیاز به تعدیل دوز ندارند. داروهای دیگر این گروه به وسیله کلیه دفع می‌شوند و بنابراین در نارسایی کلیوی به تعدیل دوز نیاز دارند.

مصارف بالینی

سفالسپورین‌های نسل سوم به منظور درمان طیف گسترده‌ای از عفونت‌های خطرناک ایجاد شده به وسیله ارگانیسم‌های مقاوم به اغلب داروهای دیگر به کار می‌روند. با این حال، سویه‌هایی که بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف را بیان می‌کنند، آسیب‌پذیر نیستند. این داروها نباید برای درمان عفونت‌های انتروباکتر (حتی اگر حساسیت باکتری‌های جدا شده‌ی بالینی در آزمایشگاه به اثبات رسیده باشد)، مورد استفاده قرار گیرند که این به دلیل ظهور سریع مقاومت است. سفتریاکسون و سفوتاکسیم جهت درمان مننژیت ایجاد شده توسط پنوموکوک‌ها، مننگوکوک‌ها، هموفیلوس آنفولانزا، و باسیل‌های گرم منفی روده‌ای حساس مورد تأیید قرار گرفته‌اند لیکن این امر در خصوص مننژیت ناشی از لیستریا مونوسیتوژنز صادق نیست. مننژیت‌های ایجاد شده به وسیله سویه‌هایی از پنوموکوک‌ها با MIC پنی‌سیلین بیش از ۱mcg/mL ممکن است حتی به این داروها نیز پاسخ ندهند، و اضافه نمودن وانکومایسین توصیه شده است. اندیکاسیون‌های بالقوه دیگر عبارتند از درمان تجربی سپسیس هم در افراد بدون نقص ایمنی هم در بیماران دچار کمبود ایمنی، و درمان عفونت‌هایی که برای آنها یک سفالوسپورین دارای کمترین سمیت دارویی در دسترس باشد.

سفالسپورین‌های نسل چهارم

سفپیم نمونه‌ای از سفالسپورین‌های نسل چهارم است. این دارو نسبت به هیدرولیز به وسیله بتالاکتامازهای کروموزومی (مانند آنها که به وسیله انتروباکتر تولید می‌شوند) مقاوم‌تر است. با این وجود، همانند ترکیبات نسل سه، توسط β بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف هیدرولیز می‌گردد. این دارو فعالیت خوبی در برابر *پسودوموناآئروژینوزا، انتروباکتریاسه، استافلوکوک طلایی و استرپتوکوک پنومونیه* دارد. همچنین علیه *هموفیلوس* و گونه *نیسریا* بسیار مؤثر است. این دارو به خوبی به مایع مغزی – نخاعی نفوذ می‌کند. کلیرانس این دارو به وسیله کلیه‌ها انجام می‌گیرد و نیمه عمر ۲ ساعت دارد، و ویژگی‌های فارماکوکینتیک آن بسیار مشابه سفتازیدیم هستند. با این حال، برخلاف سفتازیدیم، هستند. با این حال، برخلاف سفتازیدیم، سفپیم فعالیت خوبی علیه اغلب سویه‌های غیرحساس به پنی‌سیلین استرپتوکوک‌ها دارد و در درمان عفونت‌های انتروباکتر است.

دوز استاندارد برای سفپیم انفوزیون ۲-۱ گرم هر ۱۲ ساعت است؛ اما در درمان عفونت‌های بسیار پیچیده عارضه‌دار ناشی از پسودومونا آئروژینوزا یا در بیماران با نقص ایمنی، دوزها به طور معمول به ۲ گرم هر ۸ ساعت افزایش می‌یابد. به دلیل فعالیت وسیع‌الطیف، سفپیم به صورت تجربی در بیمارانی که نوتروپنی تب‌دار دارند، یا در ترکیب با سایر داروها استفاده می‌شود.

سفالوسپورین‌های مؤثر بر استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین

آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام که دارای فعالیت ضد استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین دارند، در دست بررسی هستند. **سفارولین فوزامیل** پیش داروی متابولیت فعال سفتازولین است و نخستین دارو از این گروه است که برای استفاده بالینی در آمریکا تأیید نشده است. این دارو اتصال به پروتئین 2a متصل شونده به پروتئین را که واسطه‌ی مقاومت به متی‌سیلین در استافیلوکوک‌ها است، افزایش می‌دهد و در نتیجه، سبب فعالیت باکتری‌کش دارو علیه این سویه‌ها می‌شود. این دارو در محیط آزمایشگاه تا حدی علیه آنتروکوک‌ها فعال است. و طیف گرم منفی وسیعی، مشابه سفتریاکسون را پوشش می‌دهد. ماده‌ی مزبور بر علیه AmpC یا ارگانیسم‌های تولیدکننده‌ی بتالاکتاماز وسیع‌الطیف فعال نیست. سفتازولین به تازگی جهت درمان عفونت‌های پوستی و بافت نرم و پنومونی اکتسابی از جامعه با دوز تزریقی ۶۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت تأیید شده است. این دارو به صورت off-label برای درمان عفونت‌های پیچیده مانند باکتریمی،اندوکاردیت، و استئومیلیت استفاده می‌شود. که گاهی به صورت ترکیب، سایر داروها یا با افزایش دوز ۶۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت به کار می‌رود. نیمه عمر طبیعی آن ۲/۷ ساعت است؛ سفتارولین دفع کلیوی دارد بنابراین در بیماران با نارسایی کلیوی نیاز به تعدیل دوز دارد.

سفالوسپورین‌های ترکیب شده با مهارکننده‌های بتالاکتاماز

ترکیبات جدید سفالوسپورین – مهارکننده بتالاکتاماز بر ضد عفونت‌های گرم منفی مقاوم تولید شده‌اند، بخش بعدی را در ادامه برای اطلاعات بیشتر درباره بتالاکتامازها مطالعه فرمایید. سفتولوزان – تازوباکتام و سفتازیدیم – آویباکتام هر دو برای درمان عفونت داخل شکمی عارضه‌دار و عفونت سیستم ادراری از سوی FDA تأیید شده‌اند. هر دو ترکیب در محیط آزمایشگاه ضد ارگانیسم‌های گرم منفی شامل پسودوموناآئروژینوزا و AmpC و انتروباکتریاسه‌های تولیدکننده بتالاکتامازهای

وسیع‌الطیف فعال هستند. در حالی که این دو ترکیب ضد ارگانیسم‌های تولیدکننده متالوبتالاکتاماز فعال نیستند، سفتازیدیم – آویباکتام می‌تواند یک انتخاب دارویی برای درمان عفونت‌های ناشی از ارگانیسم‌های تولیدکننده کارباپنماز باشد. به علت محدود بودن فعالیت این دو ترکیب ضد عوامل بیماری‌زای غیرهوازی این دو ترکیب در درمان عفونت‌های داخل شکمی پیچیده باید همراه با مترونیدازول مصرف شوند. هر دو ترکیب نیمه عمر کوتاه ۳-۲ ساعته دارند و باید هر ۸ ساعت مصرف شوند. هر دو از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند و در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، دوز آنها باید تعدیل شود.

عوارض جانبی سفالسپورین‌ها

الف) آلرژی

سفالوسپورین‌ها حساسیت‌زا هستند و ممکن است واکنش‌های افزایش حساسیتی گوناگونی مشابه پنی‌سیلین‌ها ایجاد کنند، از جمله، آنافیلاکسی، تب، بثورات جلدی، نفریت، گرانولوسیتوپنی، و کم‌خونی همولیتیک، بیماران مبتلا به آنافیلاکسی اثبات شده نسبت به پنی‌سیلین در مقایسه با افراد فاقد سابقه‌ی آلرژی به پنی‌سیلین، در معرض خطر بیشتری برای واکنش به سفالوسپورین‌ها قرار دارند. با این حال، هسته شیمیایی سفالوسپورین‌ها به حد کافی از پنی‌سیلین متفاوت است که در نتیجه بسیاری از افرادی که سابقه حساسیت به پنی‌سیلین دارند، ممکن است سفالوسپورین‌ها را تحمل کنند. شیوع آلرژی‌زایی متقابل بین این دو دارو در کل پایین است (حدود یک درصد). به نظر می‌رسد آلرژن بودن متقاطع در پنی‌سیلین‌ها، آمینو پنی‌سیلین‌ها، و سفالوسپورین‌های نسل اولیه، شایع‌تر است. پنی‌سیلین، آمینوپنی‌سیلین‌ها، و سفالوسپورین‌های نسل اولیه در زنجیره‌های جانبی R-1 با هم مشترک هستند و عقیده بر این است که این مسئله خطر واکنش‌های متقاطع را افزایش می‌دهد. در بیماران دارای سابقه‌ی آنافیلاکسی به پنی‌سیلین‌ها نباید سفالوسپورین‌های نسل یک و دو تجویز شود، سفالوسپورین‌های نسل سه و چهار نیز باید با احتیاط و به طور ارجح تحت نظارت تجویز شوند.

ب) مسمومیت

تحریک موضعی می‌تواند موجب درد شدید بعد از تزریق عضلانی، و ترومبوفلبیت پس از تزریق داخل وریدی گردد. سمیت کلیوی، از جمله نفریت بینابینی و نکروز توبولی، همراه با چند سفالوسپورین مشاهده شده‌اند و این امر موجب کنار گذاشتن سفالوریدین از مصرف بالینی شده است.

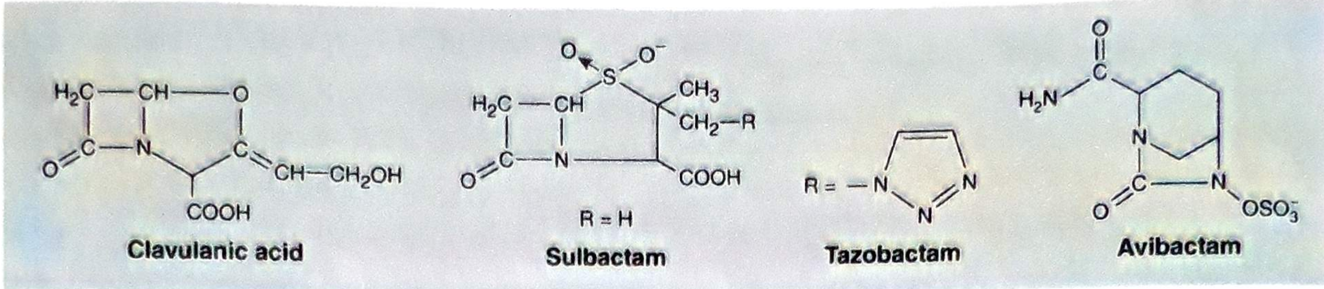
سفالوسپورین‌هایی که دارای یک گروه متیل تیوتترازول هستند. این گروه شامل سفامنول، سفمتازول، و سفوپرازون است ولی سفوتتان، تنها داروی دارای گروه متیل تیوتترازول است که در ایالات متحده در دسترس است. ممکن است موجب هیپوپروترومبینمی و اختلالات خونریزی‌دهنده شوند. تجویز خوراکی ویتامین به مقدار ۱۰ میلی‌گرم دوبار در هفته می‌تواند از این مشکل ناشایع پیشگیری نماید. داروهای دارای حلقه متیل تیوتترازول می‌توانند باعث واکنش‌های شدید شبه دی‌سولفیرام شوند؛ در نتیجه باید از نوشیدن الکل و داروهای الکل‌دار اجتناب نمود.

سایر داروهای بتالاکتام

منوباکتام‌ها

این داروها یک حلقه بتالاکتام تک‌حلقوی دارند (شکل ۱-۴۳). طیف فعالیت آنها به باسیل‌های گرم منفی هوازی (از جمله *پسودوموناآئروژینوزا*) محدود است. آنها برخلاف سایر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام فعالیتی علیه باکتری‌های گرم مثبت یا بی‌هوازی ندارند. **آزترئونام** تنها منوباکتام در دسترس در ایالات متحده است. این دارو شباهت‌های ساختاری با سفتازیدیم دارد و طیف پوشش گرم منفی آن مشابه سفالوسپورین‌های نسل سوم است. آزترئونام در برابر بسیاری از بتالاکتامازها پایدار است، مگر بتالاکتامازهای AmpC و بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف. این دارو به خوبی به مایع مغزی – نخاعی نفوذ می‌کند. آزترئونام به صورت داخل وریدی به میزان ۱ تا ۲ گرم هر ۸ ساعت، حداکثر سطح سرمی ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر ایجاد می‌کند. نیمه عمر آن ۱ تا ۲ ساعت است و در نارسایی کلیوی طولانی می‌شود.

بیماران دارای سابقه آلرژی به پنی‌سیلین می‌توانند بدون واکنشی آزترئونام را تحمل کنند. قابل توجه است که به دلیل شباهت ساختاری آن به سفتازیدیم، امکان یک واکنش متقاطع وجود دارد، بنابراین آزترئونام باید در بیماران با آلرژی شدید ثابت شده نسبت به سفتازیدیم، با احتیاط مصرف شود. گاه بثورات پوستی و افزایش آمینوترانس‌فرازهای سرمی در ضمن تجویز آزترئونام



شکل ۷-۴۳. مهارکننده‌های بتالاکتاماز.

مشاهده می‌شوند، ولی اثرات سمی عمده ناشایع هستند. در افرادی که سابقه آنافیلاکسی به پنی‌سیلین دارند، از آزترئونام می‌توان برای درمان عفونت‌های جدی نظیر پنومونی، مننژیت، و سپسیس ایجاد شده توسط پاتوژن‌های حساس گرم منفی استفاده کرد.

مهارکننده‌های بتالاکتاماز (کلاولانیک اسید، سولباکتام و تازوباکتام، و آویباکتام)

مهارکننده‌های بتالاکتاماز قدیمی (کلاولانیک اسید، سولباکتام و تازوباکتام) مشابه مولکول‌های بتالاکتام هستند (شکل ۷-۴۳). ولی دارای اثرات ضد باکتریایی بسیار ضعیفی می‌باشند. آنها مهارکننده‌های قوی بسیاری از بتالاکتامازهای باکتریایی هستند اما همه‌ی آنها را در برنمی‌گیرند. می‌توانند از هیدرولیز پنی‌سیلین‌ها در اثر این آنزیم‌ها جلوگیری کنند. مهارکننده‌های بتالاکتاماز بیشترین تأثیر را علیه بتالاکتامازهای کلاس A آمبلر (به ویژه بتالاکتامازهای کدشده به وسیله پلاسمید [TEM]) دارند، مانند انواعی که به وسیله *استافیلوکوک‌ها، هموفیلوس آنفلوانزا، نیسریاگونوره، سالمونلا، شیگلا، اشریشیاکولی و کلبسیلا پنومونیه* تولید می‌شوند. آنها مهارکننده‌های خوبی برای بتالاکتامازهای کلاس C که به طور تیپیک توسط کروموزوم‌های گونه *انتروباکتر، گونه سیتروباکتر، سراتیا مارسنس و پسودوموناآئروژینوزا* کدگذاری می‌شوند، نیستند اما آنها بتالاکتامازهای کروموزومی، *باکتروئید فراژیلیس و موراکسلا کاتارالیس* را مهار می‌کنند. آویباکتام یک مهارکننده بتالاکتاماز غیر بتالاکتام جدید است، ضد کلاس A آمبلر بتالاکتامازها فعال است، همچنین ضد آمبلر کلاس C و بعضی از آمبلر کلاس D بتالاکتامازها فعال است.

مهارکننده‌های و سفالوسپورین‌های بتالاکتاماز تنها در ترکیبات ثابت به همراه پنی‌سیلین‌ها خاص در دسترس قرار دارند. (ترکیبات ثابت در دسترس در ایالات متحده در بخش فراورده‌های دارویی در دسترس ذکر شده‌اند). تنها زمانی یک مهارکننده باعث گستردگی طیف یک پنی‌سیلین خواهد شد که عدم فعالیت پنی‌سیلین ناشی از تخریب توسط بتالاکتاماز باشد و مهارکننده علیه بتالاکتاماز تولید شده فعال باشد. بنابراین، آمپی‌سیلین – سولباکتام علیه *استافیلوکوک طلایی و هموفیلوس آنفلوانزای* تولیدکننده بتالاکتاماز مؤثر است اما بر سراتیا که بتالاکتاماز تولیدی آن به وسیله سولباکتام مهار نمی‌شود، بی‌اثر می‌باشد. به طور مشابه، اگر سویه‌ای از *پسودوموناآئروژینوزا* نسبت به پیپراسیلین مقاوم باشد، نسبت به پیپراسیلین – تازوباکتام نیز مقاوم خواهد بود، چرا که تازوباکتام مهارکننده بتالاکتاماز کروموزومی تولید شده توسط پسودوموناآئروژینوزا نیست.

اندیکاسیون‌های ترکیبات بتالاکتام – مهارکننده بتالاکتاماز عبارتند از درمان تجربی عفونت‌های ایجاد شده به وسیله طیف گسترده‌ای از عوامل بیماریزای بالقوه در افراد بدون نقص ایمنی یا دچار کمبود ایمنی. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، تعدیل دوز براساس جزء پنی‌سیلین صورت می‌پذیرد.

کارباپنم‌ها

کارباپنم‌ها از نظر ساختمانی وابسته به سایر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند (شکل ۱-۴۳). *دوری‌پنم، ارتاپنم، ایمی‌پنم و مروپنم* داروهای در دسترس در ایالات متحده می‌باشند. ایمی‌پنم نخستین دارو از این کلاس دارای فعالیت خوب و طیف وسیع علیه بسیاری از باسیل‌های گرم منفی شامل *پسودوموناآئروژینوزا*، ارگانیسم‌های گرم مثبت، و بی‌هوازی‌ها است. این دارو در برابر اکثر بتالاکتامازها مقاوم است اما در مقابل متالوبتالاکتازها یا کارباپنمازها مقاوم نمی‌باشد. *انتروکوک فاسیوم*، سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوک‌ها، *کلستریدیوم دیفیسیل، بورخولدریا سپاسیا*، و *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* مقاوم هستند. ایمی‌پنم به وسیله دهیدروپپتیدازها در توبول‌های کلیوی غیرفعال می‌شود که این منجر به افت غلظت آن در ادرار می‌گردد. بنابراین، ایمی‌پنم همراه با یک مهارکننده دهیدروپپتیداز کلیوی، **سیلاستاتین**، به منظور استفاده بالینی تجویز می‌شود. مروپنم و دوری‌پنم مشابه

ایمی‌پنم هستند اما قدری علیه هوازی‌های گرم منفی مؤثرتر واندکی علیه گرم مثبت‌ها کم‌اثرتر می‌باشند. این داروها به میزان قابل توجهی به وسیله دهیدروپپتیداز کلیوی تجویز نمی‌شوند و نیازی به یک مهارکننده ندارند. ارتاپنم نسبت به سایر کارباپنم‌ها در برابر *پسودوموناآئروژینوزا* و گونه‌های *آسینتوباکتر* فعالیت کمتری دارد. این دارو توسط دهیدروپپتیداز کلیوی تجزیه نمی‌شود.

کارباپنم‌ها به خوبی به بافت‌ها و مایعات بدن، از جمله مایع مغزی – نخاعی نفوذ می‌کنند. همگی آنها توسط کلیه پاکسازی می‌گردند و دوز آنها در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه باید کاهش داده شود. دوز معمول ایمی‌پنم ۰/۵g– ۰/۲۵ داخل وریدی هر ۸-۶ ساعت است (نیمه عمر ۱ ساعت). دوز معمول مروپنم در بزرگسالان ۱-۰/۵ گرم هر ۸ ساعت است.

دوز معمول دوری‌پنم در بزرگسالان ۰/۵ میلی‌گرم است که به صورت انفوزیون ۱ تا ۴ ساعت هر ۸ ساعت انجام می‌شود. ارتاپنم طولانی‌ترین نیمه‌ی عمر را دارد (۴ ساعت) و به صورت یک دوز یک بار در روز 1g وریدی یا عضلانی تجویز می‌شود. ارتاپنم عضلانی تحریک‌کننده است و به این علت، دارو جهت استفاده از این طریق به صورت مخلوط با لیدوکائین ۱٪ تهیه می‌شود.

کارباپنم‌ها برای درمان عفونت‌هایی که ارگانیسم عامل آنها نسبت به سایر داروهای در دسترس مقاوم است مثل *پسودوموناآئروژینوزا* و در درمان عفونت‌های توأم هوازی و بی‌هوازی به کار می‌روند. کارباپنم‌ها علیه بسیاری از سویه‌های غیرحساس به پنی‌سیلین پنوموکوک‌ها مؤثر هستند. کارباپنم‌ها در درمان عفونت‌های آنتروباکتر بسیار فعال هستند زیرا نسبت به بتالاکتاماز تولید شده توسط این ارگانیسم‌ها مقاوم هستند. تجربیات بالینی مطرح‌کننده‌ی آن است که کارباپنم‌ها در درمان عفونت‌های جدی توسط باکتری‌های گرم منفی تولیدکننده‌ی بتالاکتاماز وسیع‌الطیف نیز درمان انتخابی محسوب می‌شوند. ارتاپنم به‌اندازه کافی علیه *P. آئروژینوزا* فعال نیست و نباید جهت درمان عفونت‌های ایجاد شده با این ارگانیسم به کار رود. ایمی‌پنم، مروپنم، یا دوری‌پنم با یا بدون یک آمینوگلیکوزید ممکن است درمان مؤثری برای بیماران نوتروپنیک تب‌دار محسوب شوند.

شایع‌ترین عوارض جانبی کارباپنم‌ها عبارتند از تهوع، استفراغ، اسهال، بثورات پوستی، و واکنش‌های در محل انفوزیون که در موارد استفاده از ایمی‌پنم شایع‌تر هستند. سطح بیش از حد ایمی‌پنم در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی ممکن است منجر به تشنج گردد. عارضه تشنج در مروپنم، ارتاپنم، و دوری‌پنم بسیار کمتر از ایمی‌پنم محتمل است. بیماران آلرژیک نسبت به پنی‌سیلین‌ها ممکن است نسبت به کارباپنم‌ها نیز آلرژیک باشند اما میزان بروز واکنش‌های متقاطع کمتر از ۱٪ است.

آنتی‌بیوتیک‌های گلیکوپپتیدی

وانکومایسین

وانکومایسین آنتی‌بیوتیکی است که از باکتریومی استخراج می‌شود که امروزه *آمیکولاتوپسیس اریئنتالیس* نامیده می‌شود. این دارو تنها علیه باکتری‌های گرم مثبت مؤثر است، که به خاطر وزن مولکولی زیاد و عدم نفوذ به غشای سلولی باکتری‌های گرم منفی است. فراورده تزریقی محلول در آب است و پس از تهیه به مدت ۱۴ روز در یخچال پایدار است. وانکومایسین یک گلیکوپپتید با وزن مولکولی ۱۵۰۰ می‌باشد. این دارو محلول در آب و کاملاً پایدار است.

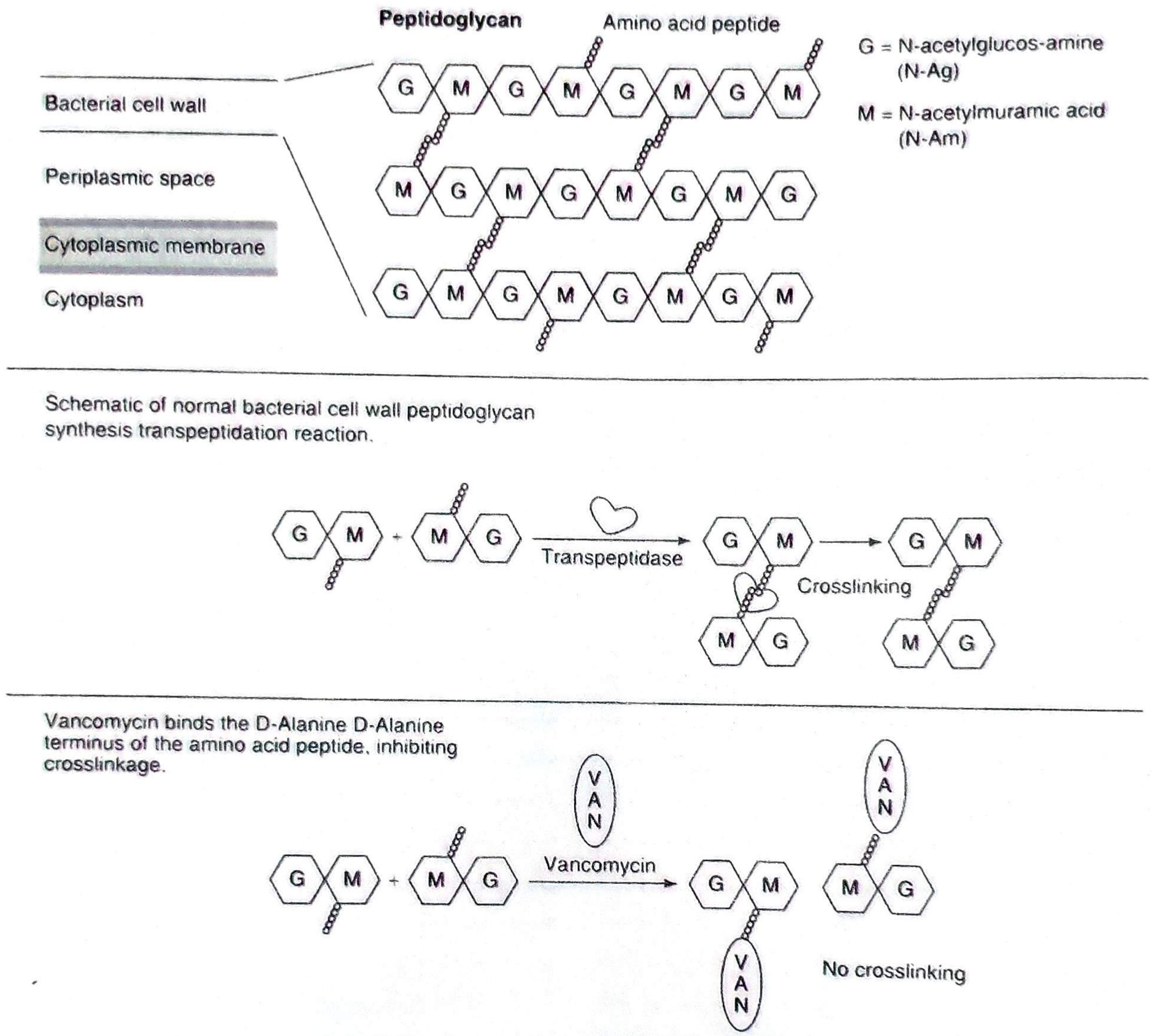
مکانیسم‌های عمل و اساس مقاومت

وانکومایسین با اتصال محکم به D-Ala-D-Ala انتهایی پنتاپپتید پپتیدوگلیکان تازه تشکیل شده، باعث مهار ساخت دیواره سلول می‌شود (شکل ۸-۴۳). این اتصال موجب مهار ترانس‌گلیکوزیلاز، پیش‌گیری از طویل شدن بیشتر پپتیدوگلیکان و پیوند متقابل می‌گردد. بنابراین، پپتیدوگلیکان تضعیف می‌شود و سلول مستعد لیز می‌گردد. غشا سلول نیز آسیب می‌بیند که این اثر نیز به نوبه خود در تأثیر ضدباکتریایی سهیم است.

مقاومت انتروکوک‌ها نسبت به وانکومایسین به علت تغییر جایگاه اتصالی D-Ala-D-Ala واحد ساختمانی پپتیدوگلیکان به وجود می‌آید که در آن D-Ala انتهایی توسط D- لاکتات جایگزین می‌شود. این پدیده منجر به از بین رفتن یک پیوند هیدروژنی بسیار مهم می‌گردد که تمایل شدید اتصال وانکومایسین به هدفش و از بین رفتن فعالیت را تسهیل می‌کند. این مکانیسم در سویه‌های S. اورئوس مقاوم به وانکومایسین (MIC≥۱۶mcg/mL) که شاخص‌های ایجادکننده مقاومت انتروکوکی را کسب کرده‌اند نیز وجود دارد. مکانیسم زمینه‌ای کاهش حساسیت به وانکومایسین در سویه‌های دارای حساسیت متوسط به وانکومایسین (MIC=۴-۸mcg/mL) *استافیلوکوک طلایی* به طور کامل مشخص نیست. با این حال، در این سویه‌ها تغییراتی در متابولیسم دیواره سلولی دیده می‌شود که به افزایش ضخامت دیواره سلولی همراه با افزایش تعداد واحدهای D-Ala-D-Ala باقی‌مانده می‌انجامد که به صورت جایگاه‌های اتصال بن‌بست برای وانکومایسین عمل می‌کنند. این اهداف اشتباه، وانکومایسین را در داخل دیواره سلولی به دام می‌اندازند و احتمالاً دارو نمی‌تواند به محل اثر خود برسد.

فعالیت ضدباکتریایی

وانکومایسین با غلظت ۰/۵ تا ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای باکتری‌های گرم مثبت باکتریسیدال است. اغلب استافیلوکوک‌های



شکل ۸-۴۳. نمایی از دیواره سلول باکتری و مراحل تولید طبیعی پپتیدوگلیکان دیواره سلولی از طریق ترانس پپتیداسیون M=N- استیل مورامیک اسید؛ Glc= گلوکز؛ G یا NAcGlc =N- استیل گلوکزآمین. وانکومایسین به D- آلانین D- آلانین (D-Ala-D-Ala) انتهایی پپتدآمینواسید متصل می‌شود و مانع از پیوند متقاطع دیواره سلولی می‌شود.

بیماری‌زا، از جمله آنهایی که بتالاکتاماز تولید می‌کنند و آنهایی که نسبت به نفسیلین که مقاوم هستند، در غلظت ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر کمتر یا نابود می‌شوند. وانکومایسین استافیلوکوک‌ها را به نسبت به کندی از بین می‌برد و تأثیر آن تنها به هنگام تقسیم فعال سلولی اعمال می‌شود؛ این سرعت هم در آزمایشگاه و هم در بدن کمتر از پنی‌سیلین‌ها است. وانکومایسین در آزمایشگاه تأثیری هم‌افزا با جنتامایسین و استرپتومایسین علیه *انتروکوک فکالیس* و *انتروکوک فاسیوم* دارد این باکتری‌ها مقاومت بالایی نسبت به آمینوگلیکوزید نشان نمی‌دهند. وانکومایسین علیه بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت بی‌هوازی از جمله *کلستریدیوم دیفیسیل فعال* است.

فارماکوکینتیک

وانکومایسین به خوبی از دستگاه گوارش جذب نمی‌شود و تنها برای درمان کولیت‌های ناشی از *کلستریدیوم دیفیسیل* به صورت خوراکی تجویز می‌گردد. دوزهای تزریقی باید به صورت داخل

وریدی تجویز شوند. انفوزیون داخل وریدی ۱ گرم، سطح خونی ۱۵ تا ۳۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر را برای ۱ تا ۲ ساعت ایجاد می‌کند دارو به طور گسترده‌ای در بدن توزیع می‌شود. در صورت التهاب منئژ، سطح دارو در مایع مغزی - نخاعی ۷ تا ۳۰٪ غلظت همزمان سرمی خواهد بود. ۹۰٪ از دارو به وسیله پالایش گلومرولی دفع می‌شود. اگر نارسایی کلیوی وجود داشته باشد، تجمع شدیدی ممکن است روی دهد (جدول ۲-۴۳). در بیمارانی که کارکرد کلیه‌ها از بین رفته است، نیمه عمر وانکومایسین به ۶ تا ۱۰ روز می‌رسد. مقدار قابل توجهی از وانکومایسین در جریان یک همودیالیز استاندارد با استفاده از یک غشای مدرن و دارای جریان بالا برداشت می‌شود.

مصارف بالینی

اندیکاسیون‌های مهم وانکومایسین تزریقی، عفونت‌های جریان خون واندوکاردیت ایجاد شده به وسیله استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین هستند. با این حال، وانکومایسین به‌اندازه یک پنی‌سیلین ضداستافیلوکوکی برای درمان عفونت‌های خطرناکی چون‌اندوکاردیت ایجاد شده به وسیله سویه‌های حساس به متی‌سیلین مؤثر نیست. وانکومایسین به همراه جنتامایسین یک رژیم جایگزین برای درمان‌اندوکاردیت آنتروکوکی در یک بیمار مبتلا به آلرژی خطرناک به پنی‌سیلین است. وانکومایسین (به همراه سفوتاکسیم، سفتریاکسون، یا ریفامپین). همچنین برای درمان موارد مشکوک یا اثبات شده مننژیت ایجاد شده به وسیله سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین پنوموکوک توصیه شده است. دوز توصیه شده در افرادی دارای عملکرد طبیعی کلیه ۳۰-۶۰mg/kg روزانه در دو یا سه دوز منقسم است. یک دوز مرسوم توصیه شده در بزرگسالان دارای کارکرد کلیوی طبیعی 1g هر ۱۲ ساعت (حدود ۳۰mg/kg در روز) است. با این وجود، این دوز به طور تیپیک غلظت توصیه شده در عفونت‌های خطرناک (۳۰mcg/mL-۱۵) را تأمین نمی‌کند. برای عفونت‌های خطرناک (به مطلب پیش رو مراجعه کنید)، دوز شروع باید ۴۵-۶۰mg/kg در روز باشد و سپس دوز را جهت رسیدن به سطح ۱۵-۲۰mcg/mL تغییر داد. دوز در اطفال ۴۰mg/kg روزانه در سه یا چهار دوز منقسم است، کلیرانس وانکومایسین به طور مستقیم متناسب با کلیرانس کراتینین است، و به همین دلیل باید برای بیماران دچار نارسایی کلیوی دوز دارو کاهش باید برای بیماران دچار نارسایی کلیوی دوز دارو کاهش یابد. در بیماران تحت همودیالیز، رژیم درمانی معمول، دوز بارگذاری ۱ گرم و سپس ۵۰۰mg بعد از هر جلسه دیالیز است. در بیماران تحت درمان طولانی‌مدت باید سطح سرم را کنترل نمود. غلظت توصیه شده، ۱۰ تا ۱۵mcg/mL برای عفونت‌های خفیف تا متوسط و ۱۵-۲۰mcg/mL برای عفونت‌های خطرناک‌تر نظیراندوکاردیت، مننژیت، و پنومونی نکروزان است.

وانکومایسین خوراکی، با دوز ۰/۱۲۵ تا ۰/۵ گرم هر ساعت، به منظور درمان کولیت ایجاد شده به وسیله *کلستریدیوم دیفیسیل* به کار می‌رود. به دلیل ظهور انتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین و امکان بالقوه‌ی وقوع فشار انتخابی توسط وانکومایسین خوراکی برای ایجاد این ارگانیسم‌های مقاوم، طی دو دهه گذشته مترونیدازول به عنوان درمان آغازین ترجیح داده می‌شد. با این حال به نظر نمی‌رسد دریافت وانکومایسین خوراکی عامل خطر مهمی برای ایجاد انتروکوک مقاوم به وانکومایسین باشد. به علاوه داده‌های بالینی اخیر نشان داده که در موارد شدیدتر کولیت ناشی از *C. difficile*، وانکومایسین نسبت به مترونیدازول ارجح است. بنابراین وانکومایسین خوراکی را می‌توان به عنوان خط اول درمان به خصوص برای موارد شدید به کار گرفت.

عوارض جانبی

عوارض جانبی به دنبال تزریق وریدی به ندرت مشاهده شده‌اند. اغلب واکنش‌ها به نسبت خفیف و قابل برگشت هستند. وانکومایسین تحریک‌کننده بافت است، و در محل تزریق موجب فلبیت می‌گردد. لرز و تب ممکن است روی دهند. با مصرف داروهای فعلی اتوتوکسیسیته (سمیت برای گوش) نادر است ولی نفروتوکسیسیته (سمیت کلیوی) هنوز اتفاق می‌افتد به ویژه در زمان مصرف دوزهای بالا. تجویز همزمان یک داروی دیگر که دارای اثرات سمی برای گوش یا کلیه‌ها است مانند یک آمینوگلیکوزید، خطر این سمیت‌ها را افزایش می‌دهد. سمیت برای گوش می‌تواند با حفظ سطح حداکثر غلظت سرمی در زیر ۶۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به حداقل برسد. از شایع‌ترین واکنش‌های جانبی سندرم «انسان قرمز» است. این برافروختگی ناشی از انفوزیون، به واسطه آزادسازی هیستامین به وجود می‌آید. می‌توان از این عارضه به وسیله طولانی کردن زمان انفوزیون به ۱ تا ۲ ساعت یا تجویز یک آنتی‌هیستامین نظیر دیفن‌هیدرامین قبل از شروع درمان تا حد زیادی پیشگیری نمود.

تیکوپلانین

تیکوپلانین یک آنتی‌بیوتیک گلیکوپپتیدی است که از نظر مکانیسم عمل و طیف ضد باکتریایی، بسیار مشابه وانکومایسین است. برخلاف وانکومایسین، این دارو می‌تواند علاوه بر روش داخل وریدی به صورت داخل عضلانی نیز مصرف شود. تیکوپلانین نیمه عمری طولانی دارد (۴۵ تا ۷۰ ساعت) و به همین دلیل می‌تواند به صورت یکبار در روز تجویز گردد. این دارو در اروپا پذیرفته شده است اما در ایالات متحده هنوز جهت مصرف تأیید نشده است.

تلاوانسین

تلاوانسین یک لیپوگلیکوپپتید نیمه صناعی مشتق از وانکومایسین است. تلاوانسین علیه باکتری‌های گرم مثبت فعال است و در آزمایشگاه بر علیه بسیاری از سویه‌هایی که حساسیت کمی به وانکومایسین دارند فعال است. تلاوانسین از طریق دو مکانیسم بر باکتری‌ها اثر می‌گذارد. تلاوانسین همچون وانکومایسین با اتصال به انتهای D-Ala-D-Ala در پپتیدوگلیکان در دیواره‌ی سلولی در حال رشد، ساخت دیوارهٔ سلولی را مهار می‌کند. به علاوه، این دارو با ایجاد اختلال در پتانسیل غشای باکتری، تراوایی آن را افزایش می‌دهد. نیمه عمر تلاوانسین در حدود ۸ ساعت است که امکان تجویز یک بار در روز از راه داخل وریدی را فراهم می‌کند. تلاوانسین جهت درمان عفونت‌های پوستی و بافت نرم عارضه‌دار و پنومونی اکتسابی از بیمارستان مورد تأیید قرار گرفته است و دوز آن ۱۰mg/kg وریدی و روزانه است. برخلاف وانکومایسین، نیاز به کنترل سطح سرمی آن نیست. تلاوانسین با نفروتوکسیسیتی قابل توجه همراه است و در مطالعات بالینی با افزایش مرگ و میر در بیماران دچار نارسایی کلیوی مرتبط بوده است، که منجر به هشدار جدی درباره مصرف آن شده است. تلاوانسین بالقوه تراتوژن است و نباید به زنان حامله داده شود.

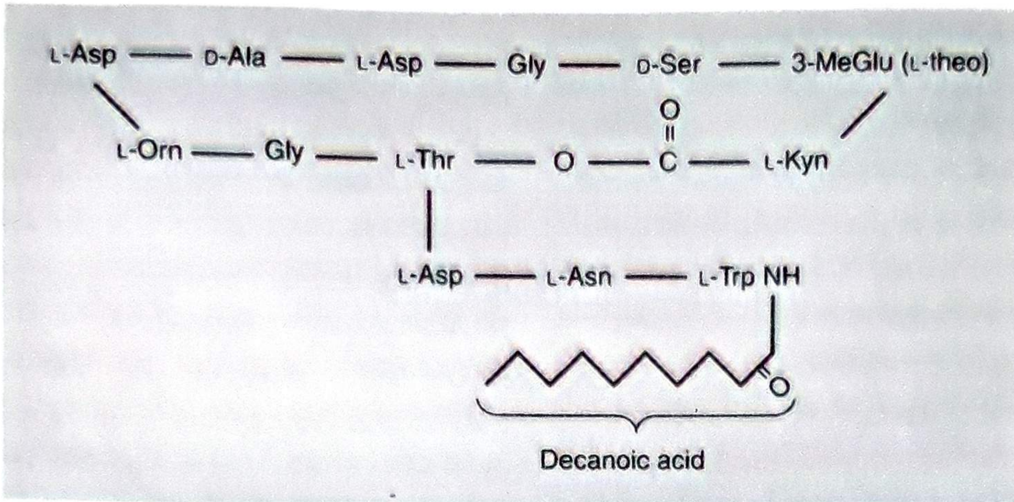
دالباوانسین و اوریتاوانسین

دالباوانسین و اوریتاوانسین لیکوگلیکوپپتیدهای نیمه صناعی مشتق از تیکوپلانین است. این دو دارو با مهار ساخت دیواره سلول با همان مکانیسم وانکومایسین و تیکوپلانین عمل می‌کنند، البته اوریتاوانسین با مکانیسم‌های دیگری نیز عمل می‌کند که شامل تخریب نفوذپذیری غشای سلولی و ممانعت از ساخت RNA است. در مقایسه با وانکومایسین، هر دو دارو MIC پایین‌تری نسبت به بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت از جمله *استافیلوکوک طلایی* مقاوم به متی‌سیلین و با مقاومت متوسط به وانکومایسین دارد. دالباوانسین علیه اکثر سویه‌های انتروکوک مقاوم به وانکومایسین فعال نیست. اوریتاوانسین در محیط آزمایشگاه بر علیه VRE فعالیت دارد، اما کارایی بالینی آن در درمان عفونت‌های VRE مشخص نیست. هر دو دارو نیمه عمر بسیار طولانی بیشتر از ۱۰ روز دارند. که اجازه می‌دهد به صورت هفتگی از راه داخل وریدی تجویز شوند. این دو دارو برای درمان عفونت‌های پوست و بافت نرم پذیرفته شده‌اند. اطلاعات بالینی محدودی درباره استفاده از دالباوانسین برای عفونت‌های خونی غیرعارضه‌دار ناشی از کاتتر در دسترس است، بنابراین به نظر می‌رسد که برای این منظور تأیید شود. دالباوانسین در ابتدا به صورت تزریق وریدی هفتگی برای دو دوز (۱۰۰۰ میلی‌گرم تزریق در روز اول و ۵۰۰ میلی‌گرم تزریق در روز هشتم)، تأیید شد اما بعداً یک مطالعه در فاز ۳ رژیم دو دوزی را با رژیم تک دوزی مقایسه کرد، و نشان داد که تأثیر تزریق وریدی تک دوز ۱۵۰۰ میلی‌گرم کمتر از تزریق دو دوزی نیست. نتایج حاصل از این مطالعه امکان به روز کردن راهنمای استفاده از دالباوانسین را فراهم کرد و هر دو داروی دالباوانسین و اوریتاوانسین را برای درمان تک دوزی جهت عفونت‌های پوست و بافت نرم تأیید کرد. تفاوت درمانی این دو دارو در مدت زمان تزریق است. دالباوانسین در طی ۳۰ دقیقه تزریق می‌شود در حالی که اوریتاوانسین در طول ۳ ساعت باید تزریق شود. هر دو دارو نیازی به تعدیل دوز در نارسایی‌های خفیف تا متوسط کلیوی و کبدی ندارند و هیچ کدام با دیالیز از خون برداشته نمی‌شود.

سایر داروهای مؤثر بر دیواره یا غشای سلولی

داپتومایسین

داپتومایسین یک فرآورده‌ی تخمیری لیپوپپتیدی حلقوی جدید *استرپتومایسین روزئواسپوروس* است (شکل ۹-۴۳). طیف فعالیت آن مشابه وانکومایسین است با این تفاوت که داپتومایسین ممکن است بر علیه سویه‌های مقاوم به وانکومایسین *انتروکوک‌ها و استافیلوکوک طلایی* فعال باشد. در آزمایشگاه فعالیت باکتریسیدی داپتومایسین از وانکومایسین سریع‌تر است. مکانیسم دقیق عملکرد روشن نیست لیکن مشخص شده است که داپتومایسین از طریق وارد کردن وابسته به کلسیم دنباله‌ی لیپیدی خود به غشای سلولی متصل می‌شود. این امر سبب دپولاریزاسیون غشای سلولی همراه با جریان رو به خارج پتاسیم و مرگ سریع سلولی می‌گردد (شکل ۱۰-۴۳). کلیرانس داپتومایسین کلیوی است. دوزهای مورد تأیید آن عبارت هستند از ۴mg/kg/dose در درمان عفونت‌های پوستی و باف نرم و ۶mg/kg/dose برای درمان باکتریمی واندوکاردیت یک بار در روز در بیماران دارای عملکرد طبیعی کلیوی و یک روز در میان در بیماران دارای کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰mL/min. در عفونت‌های جدی بسیاری از متخصصین کاربرد ۱۰mg/kg/dose–۸ از داپتومایسین را توصیه می‌کنند. به نظر می‌رسد کاربرد این دوزهای بالا بی‌خطر و تحمل‌پذیر باشد با این وجود شواهدی در حمایت افزایش کارآمدی آن در دسترس نیست. در آن دسته از کارآزمایی‌های بالینی که با هدف بررسی برتری دو دارو طراحی شده بودند، کارآیی داپتومایسین با وانکومایسین برابر بود.



شکل ۹-۴۳. ساختمان داپتومایسین (kyn. تریپتوفان دِ آمبته).

داپتومایسین می‌تواند سبب میوپاتی شود و سطح کراتین فسفوکیناز باید هر هفته کنترل شود. سورفاکتانت ریوی اثر آنتاگونیستی بر داپتومایسین دارد و این دارو نباید جهت درمان پنومونی به کار رود. همچنین داپتومایسین می‌تواند سبب ایجاد پنومونیت آلرژیک در بیمارانی شود که تحت درمان طولانی‌مدت با آن قرار دارند (بیش از دو هفته). شکست‌های درمانی همراه با افزایش MIC داپتومایسین در حین درمان گزارش شده‌اند. داپتومایسین جایگزینی مؤثر برای وانکومایسین محسوب می‌شود و نقش آن هم‌چنان در حال بررسی است.

فسفومایسین

فسفومایسین ترومتامول، یک نمک پایدار فسفومایسین (فسفونومایسین) است که باعث مهار یک مرحله بسیار زودرس در ساخت دیواره سلول باکتریایی می‌شود. این دارو که آنالوگ فسفوانول پیرووات است، از نظر ساختمانی به هیچ‌کدام از داروهای ضد میکروبی وابسته نیست. فسفومایسین با اتصال کووالانسی به ریشه سیستئین محل فعال، موجب مهار آنزیم سیتوپلاسمی اتول پیرووات ترانسفراز می‌شود و اضافه شدن فسفرانول پیرووات به UDP-N- استیل گلوکزآمین را بلوک می‌کند. این واکنش نخستین مرحله در ساخت UDP-N- استیل موراميک اسید که پیش‌ساز N- استیل موراميک اسید است می‌باشد. این ماده تنها در دیواره سلول باکتریایی یافت می‌شود. این دارو به وسیله سیستم‌های انتقال‌دهنده گلیسروفسفات یا گلوکز ۶- فسفات به درون سلول باکتریایی منتقل می‌شود. مقاومت ناشی از کافی نبودن انتقال دارو به درون سلول است.

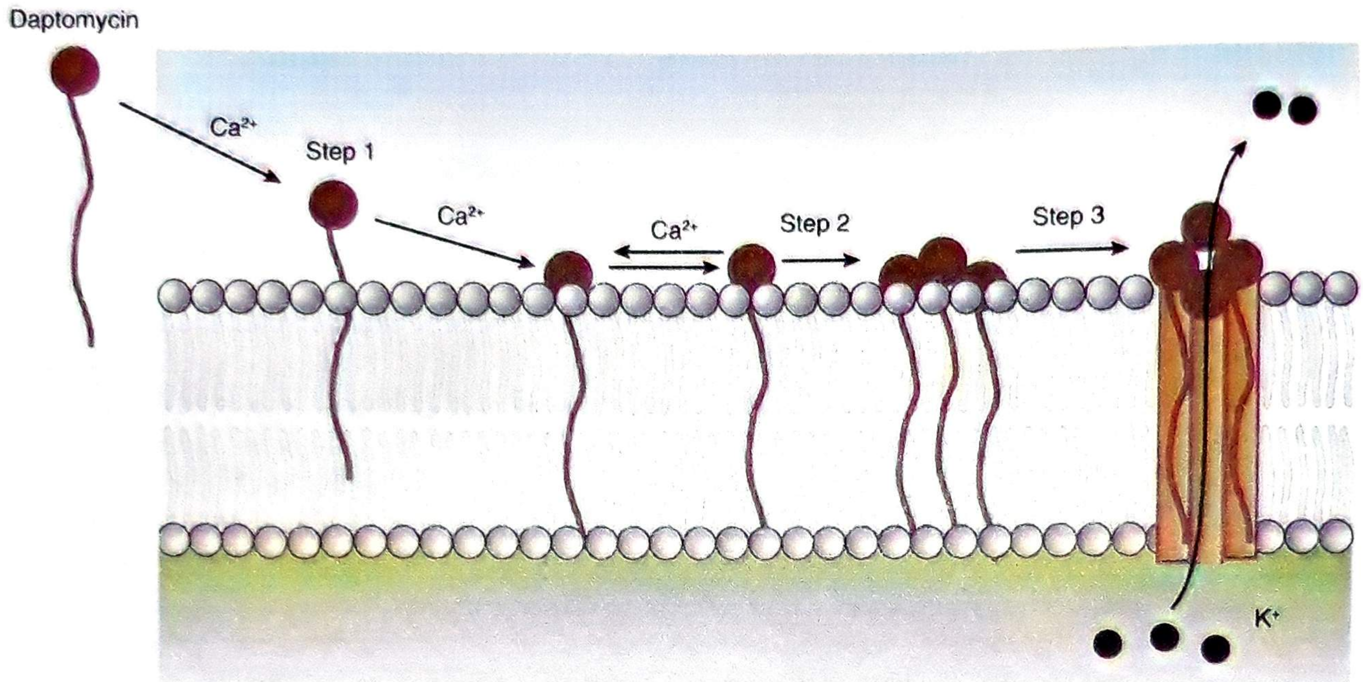
فسفومایسین در غلظت‌های ۱۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر یا بیشتر هم علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت و هم گرم منفی فعال است. آزمون‌های حساسیت باید در محیط‌های کشت حاوی مکمل گلوکز ۶- فسفات انجام شود تا موارد مثبت کاذب مقاومت به حداقل برسد. در محیط‌های آزمایشگاهی، مصرف فسفومایسین به همراه آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، آمینوگلیکوزیدها، یا فلوئوروکینولون‌ها اثر هم‌افزایی دارد.

فسفومایسین ترومتامول به صورت خوراکی و تزریقی در دسترس است، هر چند تنها نوع خوراکی آن در ایالات متحده تأیید شده است. فراهم زیستی خوراکی آن حدود ۴۰٪ است. غلظت‌های سرمی حداکثر به دنبال دوز خوراکی 2g یا 4g، به ترتیب ۱۰ و ۳۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر هستند. نیمه عمر آن حدود ۴ ساعت است. داروی فعال به وسیله کلیه‌ها دفع می‌شود، و غلظت ادراری برای اغلب عوامل بیماری‌زای دستگاه ادراری فراتر از MIC است.

فسفومایسین به صورت تک دوز ۳ گرمی برای درمان عفونت‌های دستگاه ادراری تحتانی بدون عارضه در زنان تأیید شده است. اطلاعات محدودی در قالب گزارشات موردی، کارایی فسفومایسین در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری تحتانی و التهاب پروستات در مردان را نشان داده‌اند، در این موارد یک دوز ۳ گرمی هر ۳ روز به مدت ۹ روز برای درمان عفونت دستگاه ادراری و به مدت ۲۱ روز برای التهاب پروستات به بیمار داده شده است اطلاعاتی درباره استفاده از فسفومایسین در درمان پیلونفریت وجود ندارد. به نظر می‌رسد که مصرف دارو در دوران بارداری بی‌خطر باشد.

باسیتراسین

باسیتراسین یک مخلوط پپتیدی حلقوی است که نخستین بار از سویه Tracy *باسیل سابتیلیس* در سال ۱۹۴۳ به دست آمد. این دارو علیه میکروارگانیسم‌های گرم مثبت فعال است. باسیتراسین با



شکل ۱۰-۴۳. مکانیسم اثر داپتومایسین. داپتومایسین نخست به غشای سیتوپلاسمی متصل می‌شود (مرحله ۱) و سپس مجموعه‌هایی را با یک شیوه وابسته به کلسیم تشکیل می‌دهد (مراحل ۲ و ۳). تشکیل مجموعه احتمالاً، از طریق ایجاد منافذ، باعث خروج سریع پتاسیم و دپولاریزاسیون غشا می‌شود. این مسئله به توقف ساخت DNA، RNA، و پروتئین و در نهایت مرگ سلول می‌انجامد. لیز سلول روی نمی‌دهد.

مداخله در دفسفریلاسیون در چرخه‌ی ناقل لیپید که زیرواحدهای پپتیدوگلیکان را به دیواره سلول در حال رشد منتقل می‌کند، تشکیل دیواره سلولی را مهار می‌کند. هیچ مقاومت متقابلی بین باسیتراسین و سایر داروهای ضدمیکروبی وجود ندارد.

باسیتراسین در صورت تجویز سیستمیک به شدت برای کلیه‌ها سمی است و استفاده از آن تنها به صورت موضعی صورت می‌پذیرد (فصل ۶۱ را ببینید). جذب آن بسیار ناچیز است. استفاده موضعی از آن منجر به فعالیت ضدمیکروبی موضعی بدون سمیت سیستمیک می‌گردد، باسیتراسین، به صورت یک پماد ۵۰۰ واحد بر گرم (اغلب به همراه پلی‌میکسین یا نئومایسین) وجود دارد و برای سرکوب فلور باکتریایی مختلط در سطح ضایعات پوستی درون زخم‌ها، یا بر روی غشاهای مخاطی به کار می‌رود. باسیتراسین معمولاً با افزایش حساسیت همراه است و باید در زخم‌ها به منظور پیشگیری از عفونت استفاده شود.

سیکلوسرین

سیکلوسرین یک آنتی‌بیوتیک تولیدشده به وسیله *استرپتومایسس ارکیداسه* است. این دارو محلول در آب و بسیار ناپایدار در محیط اسیدی است. سیکلوسرین مهارکننده بسیاری از ارگانیسم‌های گرم مثبت و گرم منفی است، اما تقریباً فقط برای درمان توبرکلوز ناشی از سویه‌های مقاوم *مایکوباکتریوم توبکولوزیس* به عنوان داروی خط اول درمان به کار می‌رود. سیکلوسرین یک آنالوگ ساختمانی D- آلانین است و اتصال D- آلانین به پنتاپپتید پپتیدوگلیکان به وسیله مهار آلانین راسماز جلوگیری می‌کند. آلانین راسماز L- آلانین را به D- آلانین —D- آلانین لیگاز مبدل می‌سازد پس از مصرف 0/25g سیکلوسرین، سطح خونی آن به ۳۰-۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌رسد، که برای مهار رشد بسیاری از سویه‌های مایکوباکتری‌ها و باکتری‌های گرم منفی کافی خواهد بود. این دارو به طور گسترده در بافت‌ها توزیع می‌گردد. بخش عمده‌ای از دارو به صورت فعال در ادرار دفع می‌شود. دوز لازم برای درمان سل 1g-0/5 در روز در ۳-۲ منقسم است.

سیکلوسرین موجب مسمومیت جدی و وابسته به دوز دستگاه عصبی مرکزی می‌شود که با سردرد، لرزش، سایکوز حاد، و تشنج همراه است. به طور معمول حفظ دوز خوراکی در سطحی کمتر از ۰/۷۵ گرم در روز از بروز اثرات جلوگیری می‌کند.

خلاصه: آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و سایر آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر غشاء و دیواره سلولی

زیرگروه	مکانیسم	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
پنی‌سیلین‌ها				
• پنی‌سیلین G	با اتصال به ترانس‌پپتیدازهای دیواره سلولی و مهار آنها، از ساخت دیواره سلولی باکتری جلوگیری می‌کند.	فعالیت باکتری‌کشی سریع علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر	عفونت‌های استرپتوکوکی، عفونت‌های مننگوکوکی، سیفیلیس عصبی	تجویز داخل وریدی. پاکسازی کلیوی سریع (به دلیل نیمه عمر ۳۰ دقیقه‌ای، دوزهای مکرر هر ۳ ساعت لازم است). سمیت: بیش حساسیتی فوری، بثورات، تشنج

- پنی‌سیلین V: خوراکی؛ سطح سیستمیک پایین، کاربرد گسترده آن را محدود می‌سازد.
- بنزاتین پنی‌سیلین، پروکاتین پنی‌سیلین؛ داخل عضلانی؛ اشکال طولانی‌اثر
- نفسیلین، اگزاسیلین: داخل وریدی؛ افزایش مقاومت در برابر بتالاکتاماز استافیلوکوکی؛ پاکسازی صفراوی
- آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، پیپراسیلین: فعالیت بیشتر علیه باکتری‌های گرم منفی، با افزودن مهارکننده بتالاکتاماز، فعالیت آن را علیه بسیاری از باکتری‌های مولد بتالاکتاماز حفظ می‌کند.

زیرگروه	مکانیسم	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
سفالسپورس‌ها				
• سفازولین	با اتصال به ترانس پپتیدازهای دیواره سلولی باکتری و مهار آنها، از ساخت دیواره سلولی جلوگیری می‌کند.	فعالیت باکتری‌کشی سریع علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر	عفونت‌های پوست و بافت نرم، عفونت‌های دستگاه ادراری، پروفیلاکسی جراحی	تجویز داخل وریدی. پاکسازی کلیوی (نیمه عمر ۱/۵ ساعت). تجویز هر ۸ ساعت. نفوذ ناچیز به CNS سمیت: بثورات، تب دارویی

- سفالکسین: خوراکی، داروی نسل اول، در درمان عفونت‌های پوست و بافت نرم و عفونت‌های دستگاه ادراری به کار می‌رود.
- سفوروکسیم: خوراکی و داخل وریدی، داروی نسل دوم، بهبود فعالیت علیه پنوموکوک و هموفیلوس آنفولانزا
- سفونتان، سفوکسیتین: داخل وریدی، داروهای نسل دوم، به دلیل فعالیت علیه باکتریوئید فراژیلیس در عفونت‌های شکمی / لگنی به کار می‌رود.
- سفتریاکسون: داخل وریدی، داروی نسل سوم، کلیرانس مختلط با نیمه عمر طولانی (۶ ساعت)، نفوذ خوب به CNS، کاربردهای متعددی دارد از جمله در درمان پنومونی، مننژیت، پیلونفریت، و سوزاک به کار می‌رود.
- سفوتاکسیم: داخل وریدی، نسل سوم، مشابه سفتریاکسون؛ با این حال، کلیرانس کلیوی دارد و نیمه عمر آن یک ساعت است.
- سفتازیدیم: داخل وریدی، داروی نسل سوم، فعالیت ضعیف علیه باکتری‌های گرم مثبت، فعالیت خوب علیه پسودوموناً
- سفپیم: داخل وریدی، داروی نسل چهارم، وسیع‌الطیف با پایداری بهتر در برابر بتالاکتاماز کروموزومی
- سفتارولین: داخل وریدی، فعالیت علیه استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین، فعالیت وسیع علیه باکتری‌های گرم منفی غیر از پسودوموناً.
- سفتازیدیم – آویباکتام، سفتولوزان – تازوباکتام: داخل وریدی، داروهای ترکیبی سفالوسپورین – مهارکننده بتالاکتاماز، فعالیت وسیع با پایداری بهتر و در برابر بتالاکتاماز کروموزومی و بعضی از بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف.

زیرگروه	مکانیسم	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
کارباپنم‌ها				
• ایمی‌پنم – سیلاستاتین	با اتصال به ترانس پپتیدازهای دیواره سلولی باکتری و مهار آنها، از ساخت دیواره سلولی جلوگیری می‌کند.	فعالیت باکتری‌کشی سریع علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر	عفونت‌های خطرناک نظیر پنومونی و سپسیس	تجویز داخل وریدی، کلیرانس کلیوی (نیمه عمر ۱ ساعت). تجویز هر ۶ تا ۸ ساعت. افزودن سیلاستاتین از هیدرولیز توسط دهیدروپپتیداز کلیوی جلوگیری می‌کند. سمیت: تشنج به ویژه در نارسایی کلیوی یا با دوز بالا (بیش از ۲ گرم در روز).

- مروپنم، دوری‌پنم: داخل وریدی، فعالیت مشابه ایمی‌پنم، پایدار در برابر دهیدروپپتیداز کلیوی، بروز کمتر تشنج
- ارتاپنم: داخل وریدی، به دلیل نیمه عمر طولانی‌تر به صورت یک بار در روز تجویز می‌شود، فاقد فعالیت علیه پسودوموناً و آسینتوباکتر

زیرگروه	مکانیسم	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
مونوباکتام‌ها				
• آزترونام	با اتصال به ترانس‌پپتیدازهای دیواره سلولی باکتری و مهار آنها، از ساخت دیواره سلولی جلوگیری	فعالیت باکتری‌کشی سریع علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر	عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی هوازی در بیماران مبتلا به بیش حساسیتی فوری در مواجهه با پنی‌سیلین‌ها	تجویز داخل وریدی. کلیرانس کلیوی (نیمه عمر ۱/۵ ساعت). تجویز هر ۸ ساعت. سمیت: بدون آلرژن‌زایی متقاطع با پنی‌سیلین‌ها.

زیرگروه	مکانیسم	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
	می‌کند.			
• وانکومایسین	با اتصال به D-Ala-D-Ala انتهای پپتیدازهای نوساز، ساخت دیواره سلولی را مهار می‌کند.	فعالیت باکتری کشی علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر، سرعت کشتار کمتر از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام	عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم مثبت نظیر سپسیس، اندوکاردیت و مننژیت. کولیت C-difficile (شکل خوراکی)	تجویز خوراکی، داخل وریدی. کلیرانس کلیوی (نیمه عمر ۶ ساعت). دوز آغازین ۳۰mg/kg در روز در دو یا سه دوز منقسم در بیماران دارای کارکرد کلیوی طبیعی. غلظت ۱۰–۱۵ mcg/mL برای اکثر عفونت‌های کافی است. سمیت: سندرم «انسان قرمز»، سمیت کلیوی.

- تیکوپلانین: داخل وریدی، مشابه وانکومایسین، به جز این که به دلیل نیمه عمر طولانی (۴ ساعت) یک بار در روز تجویز می‌شود.
- دالباوانسین: داخل وریدی، نیمه عمر بسیار طولانی (بیشتر از ۱۰ روز) تجوی یک بار در هفته
- تلاوانسین: داخل وریدی یک بار در روز
- اوریتاوانسین: داخل وریدی، نیمه عمر بسیار طولانی (بیشتر از ۱۰ روز)، تجویز یک بار در هفته

لیپوپپتید

زیرگروه	مکانیسم	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
• داپتومایسین	با اتصال به غشای سلولی، باعث دپولاریزاسیون و مرگ سریع سلول می‌شود.	فعالیت باکتری کشی سریع علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر، سرعت کشتار بیشتر از وانکومایسین	عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم مثبت نظیر سپسیس واندوکاردیت	تجویز داخل وریدی. کلیرانس کلیوی (نیمه عمر ۸ ساعت). تجویز یک بار در روز. سورفاکتانت ریوی آن را غیرفعال می‌سازد و نمی‌توان برای درمان پنومونی آن را به کار برد. سمیت: میوپاتی، پایش هفتگی سطح کراتین فسفوکیناز توصیه شده است.

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
PENICILLINS	
Amoxicillin	Generic, Amoxil, others
Amoxicillin/potassium clavulanate	Generic, Augmentin
Ampicillin	Generic
Ampicillin/sulbactam sodium[2]	Generic, Unasyn
Dicloxacillin	Generic, Dynapen
Nafcillin	Generic, Nallpen
Oxacillin	Generic, Bactocill
Penicillin G	Generic, Pfizerpen
Penicillin G benzathine	Permapen, Bicillin L-A
Penicillin G procaine	Generic
Penicillin V	Generic, V-Cillin, Pen-Vee K, others
Piperacillin and tazobactam sodium[3]	Zosyn
CEPHALOSPORINS & OTHER BETA-LACTAM DRUGS	
Narrow-spectrum (first-generation) cephalosporins	
Cefadroxil	Generic
Cefazolin	Generic, Ancef, Kefzol
Cephalexin	Generic, Keflex, others
Intermediate-spectrum (second-generation) cephalosporins	
Cefaclor	Generic
Cefotetan	Generic, Cefotan
Cefoxitin	Generic
Cefprozil	Generic
Cefuroxime	Generic, Ceftin, Zinacef
Broad-spectrum (third- & fourth-generation) cephalosporins	
Cefdinir	Generic
Cefditoren pivoxil	Spectracef
Cefepime	Generic, Maxipime
Cefixime	Suprax
Cefotaxime	Generic, Claforan
Cefpodoxime proxetil	Generic
Ceftaroline fosamil	Teflaro
Ceftazidime	Generic, Fortaz, Tazicef
Ceftazidime/avibactam[4]	Avycaz
Ceftibuten	Generic, Cedax
Ceftolozane/tazobactam[5]	Zerbaxa
Ceftriaxone	Generic, Rocephin
Monobactam & Carbapenems	
Aztreonam	Generic, Azactam, Cayston
Doripenem	Doribax
Ertapenem	Invanz
Imipenem/cilastatin	Generic, Primaxin IM, Primaxin IV
Meropenem	Generic, Merrem IV
OTHER DRUGS DISCUSSED IN THIS CHAPTER	
Cycloserine	Generic
Dalbavancin	Dalvance
Daptomycin	Cubicin
Fosfomycin	Monurol
Oritavancin	Orbactiv
Telavancin	Vibativ
Vancomycin	Generic, Vancocin

Clavulanate content varies with the formulation; see package insert.
[2]Sulbactam content is half the ampicillin content.
[3]Tazobactam content is 12.5% of the piperacillin content.
[4]Avibactam content is 25% of the ceftazidime content.
[5]Tazobactam content is half the ceftolozane content.

منابع

Leonard SN, Rybak MJ: Telavancin: An antimicrobial with a multifunctional mechanism of action for the treatment of serious gram-positive infections. Pharmacotherapy 2008;28:458.

Mandell L: Doripenem: A new carbapenem in the treatment of nosocomial infections. Clin Infect Dis 2009;49(Suppl 1):S1.

Marston HD et al: Antimicrobial resistance. JAMA 2016;316:1193.

Noskin GA et al: National trends in *Staphylococcus aureus* infection rates: Impact on economic burden and mortality over a 6-year period. Clin Infect Dis 2007;45:1132.

Rybak M et al: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66:82.

Sievart DM et al: Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus in the United States, 2002-2006. Clin Infect Dis 2008;46:668.

Tamma PD et al: The use of cefepime for treating AmpC β-lactamase-producing enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 2013;57:781.

Van Duin D and Bonomo RA: Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: Second-generation β-lactam/β-lactamase combinations. Clin Infect Dis 2016;63;234.

Zar FA et al: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 2007:45:302.

sensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the
Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 2007;45:302.

پاسخ مطالعهٔ موردی

سفالسپورین نسل سوم وریدی (سفتریاکسون یا سفوتاکسیم) با قدرت نفوذ کافی به مننژ ملتهب باید تجویز گردد که علیه باکتری‌های شایع که پنومونی اکتسابی از جامعه و مننژیت (پنوموکوک، مننگوکوک، هموفیلوس) را ایجاد می‌کنند فعال باشد. وانکومایسین نیز باید تا زمان آماده شدن نتایج کشت و حساسیت تجویز شود چون ممکن است بیمار مبتلا به پنوموکوک مقاوم باشد. با وجود سابقه بثورات در اثر مصرف آموکسی‌سیلین در بیمار، تظاهرات موجود مطرح کننده واکنش آنافیلاکسی نیست. آمینوپنی‌سیلین‌ها به طور شایع ایجاد بثوراتی می‌کنند که از نوعی افزایش حساسیت نوع یک نیست. در این مثال، حساسیت متقاطع به ویژه با سفالوسپورین نسل سه غیرمحتمل است و بیماری با بیماری خطرناکی مراجعه کرده است که پوشش مناسب و ثابت شده‌ی آنتی‌بیوتیکی را ضروری می‌سازد.

فصل

۴۴

تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلیندامایسین، کلرامفنیکل، استرپتوگرامین‌ها و اگزازولیدینون‌ها

Camile E. Beauduy, PharmD, & Lisa G. Winston, MD

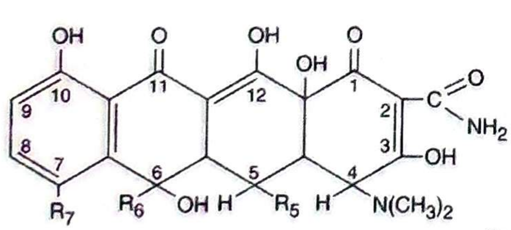
مطالعهٔ موردی

یک زن ۲۲ ساله به دلیل ترشح مهبلی، از ۲ هفته پیش به درمانگاه کالج خود مراجعه کرده است. بیمار هیچ تب یا درد شکمی را ذکر نمی‌کند، اما خونریزی مهبلی پس از مقاربت وجود داشته است. براساس اظهار بیمار، وی در ۶ ماه اخیر چندین بار مقاربت محافظت نشده با دو مرد داشته است. معاینه لگن ترشح موکوسی – چرکی را از کانال اندوسرویکس نشان می‌دهد. حساسیت به لمس در پی حرکت سرویکس وجود ندارد. اولین نمونه‌ی ادراری جهت انجام آزمایش ادرار از نظر کلامیدیا و گونوکوک از وی گرفته می‌شود. به علاوه، تست بارداری درخواست می‌شود. زیرا «زمان مقرر آخرین خونریزی قاعدگی» وی گذشته است. با توجه به یافته‌های فوق، پزشک تصمیم می‌گیرد که درمان تجربی را برای سرویسیت کلامیدیایی آغاز کند. دو گزینه درمانی بالقوه برای عفونت کلامیدیایی محتمل را ذکر کنید؟ اگر بیمار باردار باشد، چه تأثیری بر نحوهٔ درمان خواهد داشت؟

داروهایی که در این فصل توضیح داده می‌شوند، باعث مهار ساخت پروتئین در باکتری‌ها به وسیله اتصال و تداخل در کارکرد ریبوزوم‌های آنها مشترک می‌شوند. اکثر آنها باکتریواستاتیک هستند، اما برخی از آنها علیه برخی ارگانیسم‌های خاص باکتری‌کش می‌باشند. به دلیل مصرف بیش از حد مقاومت علیه تتراسیکلین و ماکرولیدها شایع است. آنها معمولاً از راه خوراکی تجویز می‌شوند (مگر تیگسیکلین و استرپتوگرامین‌ها).

■ تتراسیکلین‌ها

تمامی تتراسیکلین‌ها دارای ساختار پایه نشان داده شده در شکل مقابل هستند:



	R_7	R_6	R_5	Renal Clearance (mL/min)
Chlortetracycline	—Cl	$-CH_3$	—H	35
Oxytetracycline	—H	$-CH_3$	—OH	90
Tetracycline	—H	—CH3	—H	65
Demeclocycline	—Cl	—H	—H	35
Methacycline	—H	$=CH_2$*	—OH	31
Doxycycline	—H	$-CH_3$*	—OH	16
Minocycline	$-N(CH_3)_2$	—H	—H	10

*There is no — OH at position 6 on methacycline and doxycycline.

تتراسیکلین‌های آزاد، مواد آمفوتریک متبلوری با حلالیت پایین هستند. آنها به صورت هیدروکلرید در دسترس هستند که شکل محلول‌تری است. چنین محلول‌هایی اسیدی هستند و به نسبت پایدار می‌باشند. تتراسیکلین‌ها یون‌های فلزی دوظرفیتی را شلاته می‌کنند و این امر می‌تواند در جذب و فعالیت آنها تداخل ایجاد کند. تیگسیکلین یک گلیسیل سیکلین و یک مشتق نیمه صناعی مینوسیکلین است.

مکانیسم عمل و فعالیت ضد میکروبی

تتراسایکلین‌ها آنتی‌بیوتیک‌های باکتریواستاتیک وسیع‌الطیفی هستند که تولید پروتئین را مهار می‌کنند. ورود تتراسایکلین‌ها به درون میکروارگانیسم‌ها تا حدی به صورت انتشار غیرفعال و تا حدی با یک فرآیند وابسته به انرژی انتقال فعال است. ارگانیسم‌های حساس دارو را در داخل سلول تغلیظ می‌کنند. در درون سلول تتراسایکلین‌ها به طور قابل برگشت به زیر واحد 30S ریبوزوم باکتری متصل می‌شوند و روند اتصال آمینواسیل tRNA را به محل پذیرش واقع بر مجموعه‌ی mRNA – ریبوزوم بلوک می‌کنند (شکل ۱-۴۴). این فرآیند از اضافه شدن آمینواسیدهای دیگر به پپتید در حال رشد جلوگیری می‌کند.

تتراسایکلین‌ها بر علیه بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی از جمله برخی باکتری‌های بی‌هوازی، ریکتزیا، کلامیدیا، و میکوپلاسماها فعال هستند. تفاوت‌های موجود در کارایی بالینی برای ارگانیسم‌های حساس به ویژگی‌های جذب، توزیع و دفع هر دارو بستگی دارند. سویه‌های مقاوم به تتراسایکلین ممکن است به داکسی‌سایکلین، مینوسیکلین، و تیگسیکلین حساس باشند چون در صورتی که مکانیسم مقاومت پمپ برون‌ریز باشد هیچ‌کدام از این مواد سوبسترای مناسبی برای این پمپ محسوب نمی‌شوند.

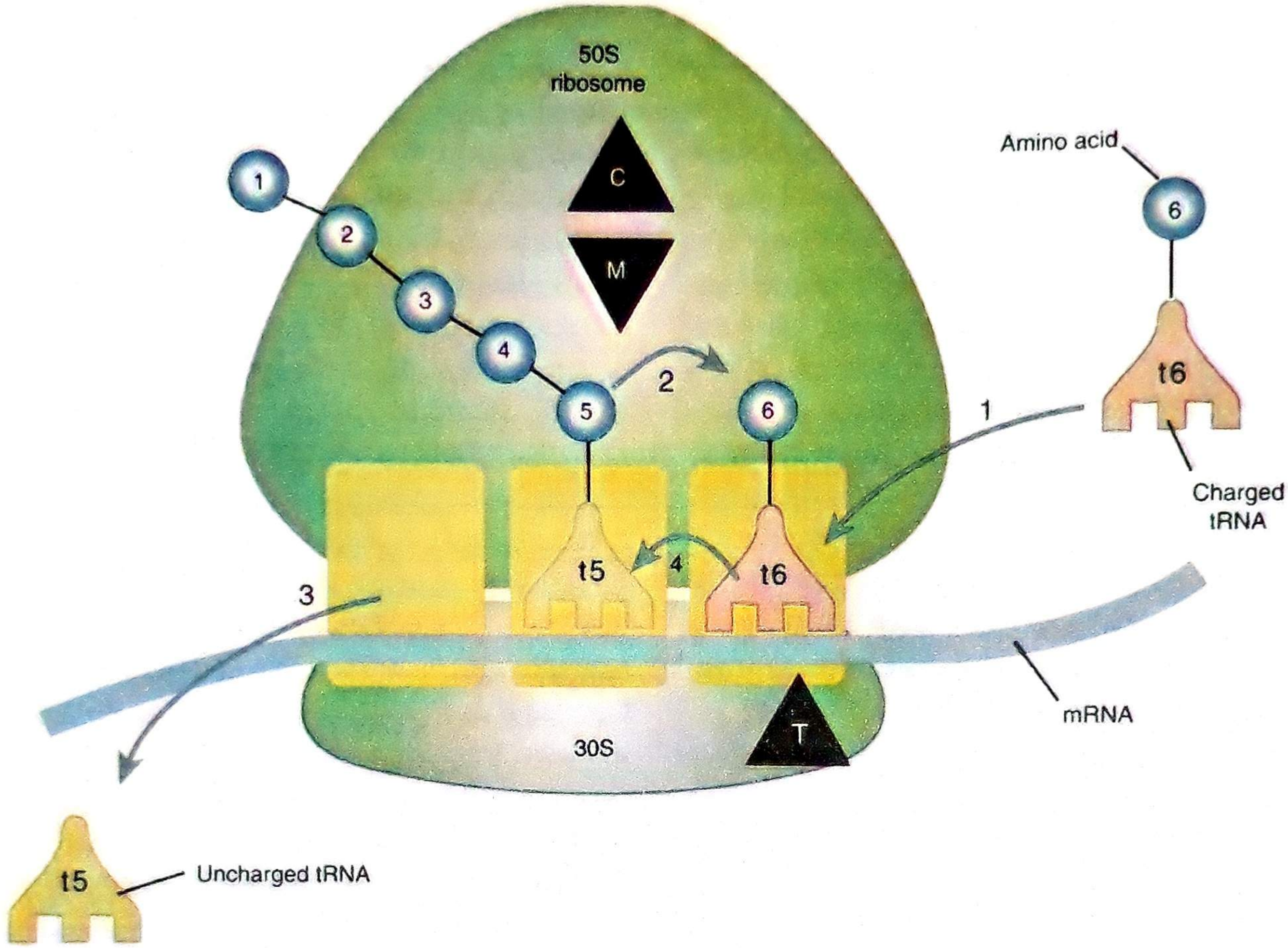
مقاومت

سه مکانیسم مقاومت نسبت به آنالوگ‌های تتراسیکلین شرح داده شده‌اند: (۱) ایجاد اختلال جریان رو به داخل یا افزایش جریان رو به خارج به وسیله یک پمپ فعال انتقال پروتئین؛ (۲) مصونیت ریبوزوم به دلیل تولید پروتئین‌هایی که باعث تداخل در اتصال تتراسیکلین‌ها به ریبوزوم می‌شوند؛ و (۳) غیرفعال‌سازی به وسیله آنزیم‌ها. مهم‌ترین مکانیسم، تولید یک پمپ خارج‌کننده و مصونیت ریبوزومی است. باکتری‌های گرم منفی که پمپ خارج‌کننده Tet (AE) را بیان می‌کنند، نسبت به تتراسیکلین‌های قدیمی، داکسی‌سیکلین، و مینوسیکلین مقاوم هستند. با این حال، آنها نسبت به تیگسیکلین که سوبسترایی برای این پمپ‌ها نیست، آسیب‌پذیر هستند. به همین ترتیب، پمپ خارج‌کننده Tet (K) در استافیلوکوک‌ها، به مقاومت در برابر تتراسیکلین‌ها می‌انجامد، اما این مسئله در برابر داکسی‌سیکلین، مینوسیکلین، یا تیگسیکلین صادق نیست چون هیچ یک سوبسترای این پمپ محسوب نمی‌شوند. مصونیت ریبوزومی Tet (M) بر عهده پروتئینی است که باکتری‌های گرم مثبت بیان می‌کنند و مقاومت در برابر تتراسیکلین، داگسی‌سیکلین و مینوسیکلین را پدید می‌آورد اما سبب مقاومت در برابر تیگسیکلین نمی‌شود، زیرا استخلاف بوتیل گلیسیل آمید حجیم این آنتی‌بیوتیک از طریق ممانعت فضایی به Tet (M) اجازه نمی‌دهد که به ریبوزوم متصل شود. تیگسیکلین یک سوبسترا برای پمپ‌های خارج‌کننده چند دارویی و کدشونده توسط کروموزوم‌ها در گونه‌ی *پروتئوس و پسودوموناآئروژینوزا* می‌باشد که در نتیجه، یک مقاومت درون‌زاد در برابر همه تتراسیکلین‌ها از جمله تیگسیکلین به وجود می‌آورد.

فارماکوکینتیک

تتراسیکلین‌ها در جذب پس از تجویز خوراکی و دفع با یکدیگر تفاوت دارند. میزان جذب پس از تجویز خوراکی برای تتراسیکلین، دمکلوسیکلین (به طور معمول به عنوان آنتی‌بیوتیک استفاده نمی‌شود) ۷۰-۶۰٪، و برای داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین ۱۰۰-۹۵٪ است. تیگسیکلین از راه خوراکی به میزان ناچیزی جذب می‌شود و بنابراین باید از راه داخل وریدی تجویز شود. بخشی از دوز تجویزنشده به روش خوراکی تتراسیکلین در مجرای روده باقی می‌ماند، باعث تغییر فلور روده‌ای می‌شود، و از طریق مدفوع خارج می‌گردد. بخش اعظم جذب در قسمتی فوقانی روده کوچک انجام می‌گیرد و به واسطه کاتیون‌های چند ظرفیتی(Mg^{2+}, Ca^{2+} و Fe^{2+} , Al^{3+},)؛ فراورده‌های لبنی و آنتی‌اسیدها که حاوی کاتیون‌های چند ظرفیتی هستند، و pH قلیایی مختل می‌شود. تتراسایکلین و دمکلوسیکلین باید با معده خالی مصرف شوند اما جذب داکسی‌سایکلین و مینوسیکلین تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. محلول‌های داکسی‌سایکلین و مینوسیکلین بافرهای ویژه به منظور تجویز داخل وریدی در دسترس هستند.

تتراسیکلین‌ها به میزان ۸۰-۴۰٪ به پروتین‌های سرم متصل می‌شوند. تتراسیکلین هیدروکلرید با دوز خوراکی 500mg هر ۶ ساعت، حداکثر سطح خونی ۶-۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر را ایجاد می‌کند. مصرف دوز ۲۰۰ میلی‌گرمی داکسی‌سیکلین یا مینوسیکلین حداکثر سطح ۲ تا ۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر را فراهم می‌آورد. حداکثر غلظت خونی پایدار تیگسیکلین با دوزهای استاندارد، ۰/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر است. تتراسیکلین‌ها به طور گسترده در بافت‌ها و مایعات بدن توزیع می‌شوند، به استثناء مایع مغزی – نخاعی که غلظت دارو آن به ۲۵-۱۰٪ سطح سرمی بالغ می‌شود. تتراسیکلین‌ها با عبور از جفت به جنین می‌رسند و در شیر مادر نیز دفع می‌شوند. تتراسیکلین‌ها به واسطه شلات کردن کلسیم به استخوان‌ها و دندان‌های در حال رشد متصل می‌شوند و به آنها صدمه می‌زنند. کاربامازپین، فنی‌توین، باربیتورات‌ها و مصرف مزمن الکل مکمل است ۵۰٪ از نیمه عمر داکسی سیکلین بکاهند که این ناشی از القاء آن دسته از آنزیم‌های کبدی است که دارو را متابولیزه می‌کنند.



شکل ۱-۴۴. مراحل ساخت پروتئین‌های باکتریایی و محل‌های اثر چند آنتی‌بیوتیک، آمینواسیدها به صورت اعداد در دایره نشان داده شده‌اند. مجموعه mRNA ریبوزومی ۷۰s به همراه زیرواحدهای ۵۰S و ۳۰S آن نشان داده شده است. در مرحله اول، واحد tRNA باردار حمل‌کننده اسید آمینه ۶ به محل پذیرش واقع بر ریبوزوم ۷۰S متصل می‌گردد. پپتیدیل tRNA در جایگاه دهنده، با اسیدهای آمینه ۱ تا ۵ باعث اتصال زنجیره اسید آمینه در حال رشد به اسید آمینه ۶ می‌گردد (تولید باند پپتیدی، مرحله ۲). tRNA غیرباردار در جایگاه دهنده آزاد می‌گردد (مرحله ۳) و زنجیره شش اسید آمینه‌ای جدید همراه با tRNA خود به جایگاه پپتیدیل جابه‌جا می‌گردد (مرحله ۴، جابجایی) محل‌های اتصال آنتی‌بیوتیک به شکل مثلث نشان داده شده‌اند. کلرامفنیکل (C) و ماکرولیدها (M) به زیرواحد ۵۰S متصل شده، ایجاد باند پپتیدی را متوقف می‌کنند (مرحله ۲) تتراسیکلین‌ها (T) به زیرواحد ۳۰S متصل شده، مانع از اتصال واحد tRNA باردار ورودی می‌گردند (مرحلهٔ ۱).

تتراسیکلین‌ها به طور عمده از طریق صفرا و ادرار دفع می‌شوند. غلظت دارو در صفرا ۱۰ برابر سطح سرمی آن است. قسمتی از داروی ترشح شده در صفرا از روده بازجذب می‌شود (گردش روده‌ای – کبدی) که ممکن است به حفظ سطح سرمی دارو کمک کند. ۵۰-۱۰٪ از تتراسیکلین‌های متفاوت به طور عمده به وسیله پالایش گلومرولی از طریق ادرار دفع می‌شوند. ۴۰-۱۰٪ از دارو در بدن از طریق مدفوع دفع می‌گردد. داکسی‌سیکلین و تیگسیکلین برخلاف تتراسیکلین‌های دیگر به وسیله مکانیسم‌های غیرکلیوی دفع می‌شوند، به میزان قابل توجهی در نارسایی کلیوی تجمع نمی‌یابند و نیازی به تعدیل دوز ندارند.

تتراسیکلین‌ها براساس نیمه عمر سرمی خود به صورت کوتاه اثر (تتراسیکلین، و همچنین مواد کشاورزی شامل کلرتتراسیکلین و اکسی‌تتراسیکلین)، متوسط اثر (دمکلوسیکلین)، یا طولانی اثر (داکسی سیکلین و مینوسیکلین) طبقه‌بندی می‌شوند که به ترتیب نیمه عمرهای ۶ تا ۸ ساعت، ۱۲ ساعت، و ۱۶ تا ۱۸ ساعت دارند. نیمه عمر تیگسیکلین ۳۶ ساعت است. جذب به نسبت کامل و دفع تدریجی داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین، اجازه تجویز آنها را به صورت یک بار در روز در موارد خاص می‌دهد. اما به طور مرسوم این داروها دو بار در روز تجویز می‌گردند.

مصارف بالینی

یک تتراسیکلین داروی انتخابی در درمان عفونت‌های ریکتزیایی و گونه‌های بورلیا شامل تب منقوط کوه‌های راکی و بیماری لایم است. تتراسیکلین به صورت off- label در درمان آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم و گونه‌های ارلیشیا استفاده می‌شود. تتراسیکلین همچنین دارویی عالی جهت درمان *مایکوپلاسما پنومونیه*، *کلامیدیا*، و برخی از *اسپیروکت‌ها* است. آنها به عنوان جزیی از رژیم‌های درمانی ترکیبی بیماری زخم معده و دوازدهه ایجاد شده به وسیله هلیکوباکتر پیلوری به کار می‌روند. از آنها می‌توان در عفونت‌های باکتریایی گرم منفی و گرم مثبت گوناگونی از جمله عفونت‌های ویبریو استفاده کرد، به شرط آنکه ارگانیسم مقاوم نباشد. در وبا، تتراسیکلین‌ها به سرعت ریزش ویبریوها را متوقف می‌سازند، اما در حین همه‌گیری‌های وبا مقاومت نسبت به تتراسیکلین پدید می‌آید. تتراسیکلین‌ها در اغلب عفونت‌های ناشی از کلامیدیا از جمله عفونت‌های منتقله از راه جنسی همچنان مؤثر هستند. مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها، داکسی‌سیکلین را به عنوان درمان جایگزین برای سیفیلیس اولیه و ثانویه در بیماران با حساسیت به پنی‌سیلین معرفی کرده است. یک تتراسایکلین (به همراه یک آنتی‌بیوتیک دیگر) برای درمان طاعون، تولارمی، و بروسلوز مورد مصرف دارد. تتراسیکلین‌ها گاهی برای درمان یا به عنوان پروفیلاکسی از عفونت‌های پروتوزوآیی مانند عفونت‌های ناشی از *پلاسمودیوم فالسیپاروم* استفاده می‌شوند (فصل ۵۲). سایر موارد مصرف آنها عبارتند از درمان آکنه، موارد تشدید برونشیت، پنومونی اکتسابی از جامعه، بیماری لایم، تب راجعه، لپیتوسپیروز، و گاه عفونت‌های مایکوباکتریایی غیرتوبرکولوزی (مانند *مایکوباکتریوم مارینوم*). تتراسیکلین‌ها در گذشته برای درمان طیفی از عفونت‌های شایع، از جمله گاستروآنتریت باکتریایی، و عفونت‌های دستگاه ادراری به کار می‌رفت. با این حال، بسیاری از سویه‌های باکتری‌های ایجادکننده این عفونت‌ها در حال حاضر مقاوم هستند و داروهای دیگر تا حد زیادی جای تتراسیکلین‌ها را گرفته‌اند.

مینوسیکلین، 1mg خوراکی روزانه برای ۵ روز، می‌تواند حالت ناقل مننگوکوکی را از بین ببرد، اما به دلیل عوارض جانبی و مقاومت بسیاری از سویه‌های مننگوکوک‌ها، سیپروفلوکسازین یا ریفامپین ترجیح داده می‌شوند. **دمکلوسیکلین** به ندرت به عنوان آنتی‌بیوتیک استفاده می‌شود اما به صورت off-label در درمان ترشح نامناسب ADH به علت مهار تأثیر ADH بر مجاری کلیوی به کار می‌رود (فصل ۱۵ را ببینید).

تیگسیکلین نخستین گلیسیل سایکلین وارد شده به مصرف بالینی است و چندین ویژگی منحصر به فرد دارد که آن را از سایر تتراسیکلین‌های قدیمی متمایز می‌کند. بسیاری از سویه‌های باکتریایی مقاوم به تتراسیکلین‌ها، نسبت به تیگسیکلین آسیب‌پذیر هستند، زیرا شاخص‌های متداول مقاومت بر آن مؤثر نیستند. طیف اثر آن بسیار وسیع است. ارگانیسم‌های آسیب‌پذیر شامل استافیلوکوک‌های کوآگولاز منفی و *استافیلوکوک طلایی* شامل سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین، به نسبت مقاوم به وانکومایسین، و مقاوم به وانکومایسین؛ استرپتوکوک‌ها شامل سویه‌های مقاوم و حساس به پنی‌سیلین؛ آنتروکوک‌ها شامل سویه‌های مقاوم به وانکومایسین؛ باسیل‌های گرم مثبت؛ آنتروباکتریاسه؛ گونه *آسینتوباکتر* مقاوم به چند دارو؛ *بی‌هوازی‌ها، سویه‌های گرم مثبت* و گرم منفی؛ ریکتزیا، گونه کلامیدیا و لژیونلا پنوموفیلا: و مایکوباکتری‌های دارای رشد سریع هستند. با این حال، گونه *پروتئوس و پسودومونا آئروژینوزا* به صورت درون‌زاد مقاوم هستند.

تنها شکل تزریقی داخل وریدی تیگسیکلین در دسترس است، ابتدا با دوز بارگذاری ۱۰۰mg تجویز می‌شود؛ سپس دوز آن ۵۰mg هر ۱۲ ساعت است. همانند بقیه تتراسیکلین‌ها، نفوذ به بافت و داخل سلول بسیار خوب است؛ در نتیجه، حجم توزیع آن بسیار وسیع است و حداکثر غلظت سرمی آن پایین است. راه اصلی حذف آن، از طریق صفرا است و تعدیل دوز در افراد مبتلا به نارسایی کلیوی لازم نیست. علاوه بر عوارض متعارف تتراسیکلین‌ها، عارضه اصلی آن تهوع است که حداکثر در $\frac{1}{3}$ بیماران گزارش شده و گاه همراه با استفراغ است. نه تهوع و نه استفراغ به طور معمول موجب قطع درمان نمی‌شوند.

تیگسیکلین برای درمان عفونت‌های پوستی و ساختارهای پوستی؛ عفونت‌های داخل شکمی، و پنومونی اکتسابی از جامعه مورد تأیید قرار گرفته است. در هر حال در یک متاآنالیز انجام گرفته از کارآزمایی‌های بالینی انجام شده، کاربرد تیگسیکلین در مقایسه با کاربرد سایر آنتی‌بیوتیک‌ها با افزایش خفیف ولی قابل توجهی در خطر مرگ بیمارانی که به علت این عفونت‌ها تحت درمان قرار گرفته بودند همراه بود. بیشترین خطر در بیماران مبتلا به پنومونی اکتسابی از بیمارستان و پنومونی مرتبط با ونتیلاتور دیده شد، البته در سایر عفونت‌ها نیز مشاهده شد. این مسئله سبب شد تا FDA در یک کادر سیاه هشدار دهد که کاربرد تیگسیکلین تنها برای مواردی مجاز است که درمان جایگزینی مقدور نباشد. از آنجایی که غلظت داروی فعال در ادرار و سرم به نسبت کم است، این دارو در عفونت‌های دستگاه ادراری و باکتریمی اولیه ممکن است مؤثر نباشد و برای این بیماری اندیکاسیون ندارد. تیگسیکلین در آزمایشگاه علیه طیف گسترده‌ای از پاتوژن‌های مقاوم به چند دارو (نظیر استافیلوکوک طلایی مقاوم به متی‌سیلین، گرم منفی‌های وسیع‌الطیف تولیدکنندهٔ بتالاکتاماز، و گونه اسینتوباکتر) مؤثر است. با این حال کارآیی بالینی آن در عفونت‌های ناشی از ارگانیسم‌های مقاوم به چند دارو در مقایسه با سایر داروها، اثبات نشده است.

الف) دوز خوراکی

دوز خوراکی برای تتراسیکلین‌هایی که به سرعت دفع می‌شوند، معادل تتراسیکلین هیدروکلرید، ۰/۵g– ۰/۲۵ چهار بار در روز برای بزرگسالان و ۵۰mg/kg–۲۵ روزانه برای اطفال (۸ سال بزرگ‌تر) است. برای عفونت‌های سیستمیک شدید، دوزهای بالاتر دست کم برای چند روز نخست تجویز می‌شوند. دوز ۱۰۰mg یک یا دو بار در روز برای داکسی‌سیکلین، تتراسیکلین خوراکی انتخابی زیرا به خوبی تحمل می‌شود، می‌تواند به صورت دو بار در روز مصرف شود و جذب آن به میزان قابل توجهی تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. تمامی تتراسیکلین‌ها توسط فلزات شلاته می‌شوند و بنابراین نباید به صورت خوراکی همراه با شیر، آنتی‌اسیدها، یا سولفات آهن مصرف شوند. برای پرهیز از رسوب تتراسیکلین‌ها در استخوان‌ها یا دندان‌های در حال رشد، نباید آنها را برای زنان باردار یا اطفال زیر ۸ سال تجویز نمود.

ب) دوز تزریقی

داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین جهت تزریق وریدی با دوز مشابه دوز خوراکی در دسترس هستند. تزریق عضلانی توصیه نمی‌شود چرا که در محل تزریق التهاب و درد زیادی ایجاد می‌شود.

عوارض جانبی

واکنش‌های افزایش حساسیتی (تب دارویی، بثورات پوستی) نسبت به تتراسیکلین‌ها ناشایع هستند. اغلب عوارض جانبی مربوط به سمیت مستقیم دارو یا تغییر فلور میکروبی هستند.

الف) عوارض جانبی گوارشی

تهوع، استفراغ، و اسهال شایع‌ترین علل قطع مصرف تتراسیکلین‌ها هستند. این عوارض ناشی از تحریک موضعی مستقیم روده‌ها هستند. تجویز خوراکی تتراسیکلین‌ها به ندرت می‌تواند موجب زخم مری شود بنابراین بیماران باید آنها را با ۸ اونس آب مصرف کنند و حداقل ۳۰ دقیقه پس از مصرف هر دوز دارو به صورت نشسته باقی بمانند.

تتراسیکلین‌ها با تغییر فلور طبیعی دستگاه گوارش باعث سرکوب ارگانیسم‌های کولی‌فرم حساس و رشد بیش از حد پسودومونا، پروتئوس، استافیلوکوک‌ها، کولی‌فرم‌های مقاوم، کلستریدیوم‌ها، و کاندیدا می‌شوند. این عارضه می‌تواند منجر به اختلالات کارکردی روده، خارش ناحیه مقعد، کاندیدیاز مهبلی یا دهانی، یا کولیت مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل شود. با این حال خطر کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل همراه با مصرف تتراسیکلین‌ها می‌تواند کمتر از سایر آنتی‌بیوتیک‌ها باشد.

ب) استخوان‌ها و دندان‌ها

تتراسیکلین‌ها به آسانی به کلسیمی که در استخوان‌های تازه تشکیل شده یا در دندان‌های اطفال کم سن و سال رسوب کرده است متصل می‌شوند. هنگامی که این داروها در حین بارداری تجویز شوند، می‌توانند با رسوب در دندان‌های جنین، موجب فلوئورسانس، تغییر رنگ، و دیسپلازی مینای دندان جنین گردند. تتراسیکلین‌ها می‌توانند در استخوان‌ها نیز رسوب کنند و باعث ایجاد بدشکلی استخوانی یا توقف رشد شوند. به دلیل این اثرات به طور کل مصرف تتراسیکلین‌ها در دوران بارداری ممنوع است. در صورتی که تتراسیکلین‌ها در اطفال زیر ۸ سال به مدت طولانی مصرف گردند، ممکن است باعث تغییرات مشابهی شوند.

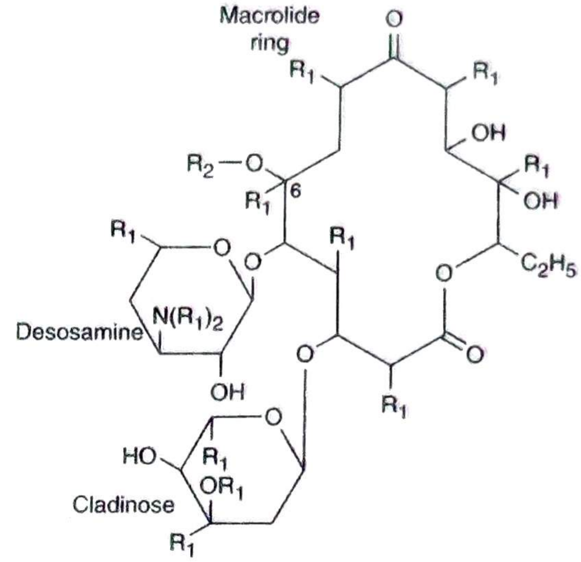
پ) سمیت‌های دیگر

تتراسیکلین‌ها می‌توانند باعث اختلال کارکرد کبدی شوند، به خصوص در دوران بارداری، در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی قبلی، و نیز در هنگام تزریق دوزهای بالای داخل وریدی، نکروز کبدی به دنبال مصرف دوزهای ۴g یا بیشتر در روز به صورت داخل وریدی گزارش شده است. مصرف تتراسیکلین‌های تاریخ گذشته در ایجاد اسیدوز توبولی کلیوی و سندرم فانکونی دخیل است. تجویز تتراسیکلین‌ها همراه با دیورتیک‌ها، ممکن است موجب ایجاد سمیت کلیوی شود. تتراسیکلین و مینوسیکلین، ممکن است در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی، تا سطوح سمی تجمع یابند. تزریق داخل وریدی می‌تواند منجر به ترومبوز وریدی گردد. تزریق داخل عضلانی تتراسیکلین‌ها موجب تحریک موضعی می‌شود و باید از آن پرهیز نمود.

تجویز سیستمیک تتراسیکلین، می‌تواند منجر به حساسیت به نور آفتاب یا پرتو ماوراءبنفش به ویژه در افراد دارای پوست روشن گردد. سیاهی رفتن چشم، سرگیجه، تهوع، و استفراغ، به ویژه به دنبال مصرف طولانی مدت یا دوز بالای مینوسیکلین مشاهده شده است. این علایم ممکن است در موارد مصرف دوزهای بالاتر داکسی‌سیکلین هم مشاهده شوند.

■ ماکرولیدها

ماکرولیدها گروهی از ترکیبات به شدت با یکدیگر مرتبط‌اند که مشخصه‌ی آنها دارا بودن یک حلقه‌ی لاکتون حلقوی بزرگ (معمولاً حاوی ۱۴ یا ۱۶ اتم) است که قندهای دئوکسی به آن متصل می‌شوند. سرگروه این داروها، اریترومایسین است که حاوی دو بخش قندی متصل به حلقه لاکتونی ۱۴ اتمی می‌باشد و در سال ۱۹۵۲ از *استرپتومایس اریترئوس* که امروزه ساکاروپلی سپورا اریترا نامیده می‌شود، به دست آمد. کلاریترومایسین و آزیترومایسین مشتقات نیمه صناعی اریترومایسین هستند.



Erythromycin (R_1 = CH_3, R_2 = H)
Clarithromycin (R_1, R_2 = CH_3)

اریترومایسین

ساختمان شیمیایی

ساختمان کلی اریترومایسین با حلقه ماکرولید و قندهای دزوزآمین و کلادینوز در شکل نمایش داده شده است. این ماده در آب به میزان ناچیزی محلول است (۰/۱٪) اما به آسانی در حلال‌های آلی حل می‌شود. محلول‌ها در درجه حرارت 4^oC به نسبت پایدار هستند، اما فعالیت خود را به سرعت در درجه حرارت 20^oC و pH اسیدی از دست می‌دهند. اریترومایسین‌ها معمولاً به صورت‌های مختلفی از استرها و نمک‌ها در دسترس هستند.

مکانیسم‌های عمل و فعالیت ضدمیکروبی

فعالیت ضدمیکروبی اریترومایسین و سایر ماکرولیدها می‌تواند حالت مهاری داشته باشد و یا به ویژه در غلظت‌های بالا برای ارگانیسم‌های حساس حالت باکتریسیدی داشته باشد. فعالیت این دارو در pH قلیایی افزایش می‌یابد. مهار تولید پروتئین از طریق اتصال به RNA ریبوزومی 50S اعمال می‌شود. محل اتصال نزدیک مرکز پپتیدیل ترانسفراز است و از طریق مسدودسازی تونل خروجی پلی‌پپتید از طویل‌سازی زنجیره‌ی پپتیدی (یعنی ترانس پپتیداسیون) پیش‌گیری به عمل می‌آید. در نتیجه مجموعه پپتدیل – tRNA از ریبوزوم جدا می‌شود. اریترومایسین همچنین شکل‌گیری زیرواحد 50S ریبوزومی را نیز مهار می‌کند (شکل ۱-۴۴).

اریترومایسین بر علیه سویل‌های حساس ارگانیسم‌های گرم مثبت به ویژه *پنوموکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها، استافیلوکوک‌ها، و کورینه باکتری‌ها* فعال است. *مایکوپلاسما پنومونیه، لژیونلا پنوموفیلا، کلامیدیا تراکوماتیس، کلامیدیا پسیتاسی، کلامیدیا پنومونیه، هلیکوباکتر پیلوری، لیستریا مونوسیتوژنز،* و برخی *مایکوباکتری‌های خاص (مایکوباکتریوم کانزاسی، مایکوباکتریوم اسکروفولاسئوم)* نیز نسبت به این دارو حساس هستند. ارگانیسم‌های گرم منفی مانند گونه‌های نایسریا، بادوتلا پرتوسیس، بارتونلا هنسله، و بارتونلا کوایتنانا و نیز برخی از گونه‌های ریکتزیا، ترپونما پالیدوم، و گونه‌های کمپیلوباکتر به این دارو حساس هستند. هموفیلوس آنفولانزا در بعضی موارد کمتر حساس است.

مقاومت نسبت به اریترومایسین معمولاً به وسیله پلاسمید کد می‌شود. سه مکانیسم شناسایی شده عبارتند از (۱) کاهش تراوایی غشاء سلول یا جریان فعال رو به خارج؛ (۲) تولید استرازها (به وسیله آنتروباکتریاسه‌ها) و هیدرولیز ماکرولیدها؛ و (۳) تعدیل جایگاه اتصالی ریبوزومی (مصونیت ریبوزومی) به وسیله جهش کروموزومی یا یک متیلاز ذاتی یا القا شده به وسیله ماکرولید. جریان رو به خارج و تولید متیلاز مسؤول اغلب موارد مقاومت در ارگانیسم‌های گرم مثبت هستند. مقاومت متقابل در بین اریترومایسین و سایر ماکرولیدها کامل می‌باشد. تولید متیلاز ذاتی همچنین موجب بروز مقاومت نسبت به ترکیبات مشابه از نظر کارکردی و نه ساختمانی مانند کلیندامایسین و استرپتوگرامین B می‌شود (به این پدیده مقاومت ماکرولید – لینکوزآمید – استرپتوگرامین یا مقاومت نوع MLS-B نیز گفته می‌شود) که از جایگاه اتصالی ریبوزومی مشترکی برخوردار هستند. از آن جایی که ترکیبات غیرماکرولیدی القاکننده‌های ضعیف متیلاز هستند، سویه‌هایی که یک متیلاز القایی را بیان می‌کنند، در آزمایشگاه حساس خواهند بود. با این حال، در طی درمان با کلیندامایسین انواع جهش‌یافته‌ی ذاتی که مقاوم هستند را می‌توان انتخاب و خارج کرد.

فارماکوکینتیک

باز اریترومایسین به وسیله اسید معدی تخریب می‌شود و باید با پوشش روده‌ای تجویز شود. غذا با جذب دارو تداخل می‌کند. استئارات‌ها و استرها به نسبت در مقابل اسید مقاوم هستند و تا حدودی بهتر جذب می‌شوند. غلظت سرمی دارو ۱ ساعت پس از تزریق داخل وریدی دوز ۵۰۰ میلی‌گرمی اریترومایسین لاکتوبیونات، به ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر خواهد رسید. نیمه عمر سرمی در حالت طبیعی حدود ۱/۵ ساعت است و در بیماران مبتلا به آنوری ۵ ساعت می‌باشد. تعدیل دوز در موارد نارسایی کلیوی الزامی نیست. اریترومایسین به وسیله دیالیز از بدن خارج نمی‌شود. بخش عمده‌ای از داروی تجویز شده در صفرا دفع می‌شود و به وسیله مدفوع از بدن خارج می‌شود و تنها ۵٪ از آن از طریق ادرار دفع می‌گردد. دارو پس از جذب به طور گسترده‌ای در بدن توزیع می‌شود اما مغز و مایع مغزی نخاعی از این امر مستثنی هستند. اریترومایسین به وسیله لکوسیت‌های چندهسته‌ای و ماکروفاژها برداشته می‌شود. این دارو با عبور از جفت به جنین می‌رسد.

مصارف بالینی

اریترومایسین داروی انتخابی مرسوم در عفونت‌های کورینه باکتریایی (دیفتری، سپسیس کورینه باکتریایی، اریتراسما)؛ و در عفونت‌های کلامیدیایی تناسلی، چشمی، تنفسی یا نوزادی می‌باشد. این دارو پیش از این به دلیل طیف فعالیت خود که شامل *پنوموکوک، مایکوپلاسما پنومونیه، و لژیونلا پنوموفیلا* بود برای درمان پنومونی اکتسابی از جامعه نیز به کار می‌رفت لیکن در حال حاضر ماکرولیدهای جدیدتر بیشتر مدنظر هستند. مقاومت نسبت به ماکرولیدها نیز در بین پنوموکوک‌ها و مایکوپلاسما پنومونیه رو به افزایش است. اریترومایسین جایگزین مناسبی برای پنی‌سیلین در افراد آلرژیک نسبت به پنی‌سیلین و مبتلا به عفونت‌های ایجاد شده به وسیله *استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌ها* محسوب می‌شد. ظهور مقاومت نسبت به اریترومایسین در سویه‌هایی از استرپتوکوک گروه A و استافیلوکوک‌ها موجب شده است تا ماکرولیدها کمتر به عنوان خط اول درمان فارنژیت، عفونت‌های پوستی و بافت نرم به کار روند. اریترومایسین به عنوان پروفیلاکسی علیه‌اندوکاردیت در طی اقدامات دندان‌پزشکی در افراد مبتلا به بیماری دریچه‌ای قلب توصیه شده است، هر چند که کلیندامایسین که بهتر تحمل می‌شود، تا حد زیادی جایگزین آن شده است.

دوز خوراکی اریترومایسین نوع بازی، استئارات، ۰/۲۵–۰/۵g هر ۶ ساعت است (برای اطفال ۴۰mg/kg روزانه). دوز اریترومایسین اتیل سوکسینات ۰/۴–۰/۸g هر ۶ ساعت است. نوع خوراکی اریترومایسین بازی (1g) گاه به همراه نئومایسین یا گانامایسین خوراکی برای آمادگی پیش از جراحی کولون به کار می‌رود. دوز داخل وریدی اریترومایسین لاکتوبیونات بریا بزرگسالان ۰/۵–1g هر ۶ ساعت و برای اطفال ۱۵–۲۰mg/kg روزانه است که در دوزهای هر ۶ ساعته تقسیم می‌شود. در صورت درمان پنومونی ناشی از لژیونلا پنوموفیلا استفاده از دوزهای بالاتر توصیه می‌شود.

عوارض جانبی

بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، و اسهال شدید هستند. عدم تحمل دستگاه گوارش که ناشی از تحریک مستقیم حرکات روده است، شایع‌ترین علت قطع اریترومایسین و جایگزین کردن یک آنتی‌بیوتیک دیگر می‌باشد. این عوارض ممکن است در بعضی شرایط قابل پذیرش برای بیمار باشد، که منجر به استفاده از اریترومایسین به صورت off- label در بیماران مبتلا به گاستروپارزی شده است.

اریترومایسین‌ها، به ویژه استولات‌های قدیمی، می‌توانند موجب هپاتیت کلستاتیک حاد (تب، زردی، اختلال کارکرد کبد) شوند که احتمالاً یک واکنش افزایش حساسیتی است. در اغلب بیماران این عارضه برطرف می‌شود، اما در صورت تجویز مجدد دارو، هپاتیت عود خواهد کرد. سایر واکنش‌های آلرژیک عبارتند از تب، ائوزینوفیلی و بثورات.

متابولیت‌های اریترومایسین باعث مهار آنزیم‌های سیتوکروم P450 می‌شوند و بنابراین غلظت سرمی داروهای بسیاری از جمله تئوفیلین، وارفارین، سیکلوسپورین، و متیل پردنیزولون را افزایش می‌دهند. اریترومایسین با افزایش فراهم زیستی دیگوکسین خوراکی، غلظت سرمی آن را افزایش می‌دهد.

کلاریترومایسین

کلاریترومایسین یکی از مشتقات اریترومایسین است که با اضافه شدن یک گروه متیل به آن به دست می‌آید. میزان پایداری در برابر اسید و جذب خوراکی آن نسبت به اریترومایسین افزایش یافته است. مکانیسم عمل آن مشابه اریترومایسین است. فعالیت ضدباکتریایی کلاریترومایسین و اریترومایسین مشابه یکدیگر است، به استثناء این که کلاریترومایسین تأثیر بیشتری بر علیه مجموعه مایکوباکتریوم آویوم دارد (به فصل ۴۷ مراجعه کنید). کلاریترومایسین همچنین بر علیه مایکوباکتریوم لیره، توکسوپلاسما گوندی، هموفیلوس آنفولانزا مؤثر است. استرپتوکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها مقاوم به اریترومایسین، نسبت به کلاریترومایسین نیز مقاوم هستند.

غلظت سرمی ۳-۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر به دنبال مصرف یک دوز ۵۰۰ میلی‌گرمی کلاریترومایسین حاصل می‌شود. به دلیل نیمه عمر طولانی‌تر کلاریترومایسین (۶ ساعت) در مقایسه با اریترومایسین، می‌توان از آن به صورت دوبار در روز استفاده کرد. دوز توصیه شده ۲۵۰–۵۰۰mg دوبار در روز یا ۱۰۰۰mg یک بار در روز از نوع آهسته رهش دارو است. کلاریترومایسین در اغلب بافت‌ها به خوبی نفوذ می‌کند و غلظتی معادل یا فراتر از غلظت سرمی به وجود می‌آورد.

کلاریترومایسین در کبد متابولیزه می‌شود. متابولیت اصلی آن ۱۴- هیدروکسی کلاریترومایسین است که آن نیز فعالیت ضد باکتریایی دارد. بخشی از داروی فعال و این متابولیت اصلی از طریق ادرار دفع می‌شوند و کاهش دوز (به عنوان نمونه، دوز بارگذاری ۵۰۰mg و سپس ۲۵۰mg یک بار دو بار در روز) برای بیماران دارای کلیرانس کراتینین کمتر از ۴۰ میلی‌لیتر در دقیقه توصیه می‌شود. تداخلات دارویی کلاریترومایسین مشابه اریترومایسین می‌باشد. برتری‌های کلاریترومایسین در مقایسه با اریترومایسین عبارتند از میزان بروز کمتر عدم تحمل گوارشی و تعداد دوزهای کمتر مصرفی.

آزیترومایسین

آزیترومایسین که ماکرولیدی با حلقه لاکتونی ۱۵ اتمی است، به واسطه افزودن یک نیتروژن متیله به حلقه لاکتون اریترومایسین به دست می‌آید. طیف فعالیت مکانیسم عمل، و مصارف بالینی آن مشابه کلاریترومایسین است. آزیترومایسین علیه مجموعه مایکوباکتریوم آویوم و توکسوپلاسماگوندی فعال است. آزیترومایسین در مقایسه با اریترومایسین و کلاریترومایسین، تا حدودی تأثیر کمتری بر استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌ها دارد و تأثیر بیشتری بر هموفیلوس آنفلوانزا دارد. آزیترومایسین علیه گونه کلامیدیا به شدت فعال است.

مهم‌ترین تفاوت آزیترومایسین با اریترومایسین و کلاریترومایسین در ویژگی‌های فارماکوکینتیک است. یک دوز ۵۰۰ میلی‌گرمی آزیترومایسین غلظت سرمی به نسبت پایین در حدود ۰/۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر را ایجاد می‌کند. با این حال، نفوذ آزیترومایسین به اغلب بافت‌ها و سلول‌های فاگوسیتی (به استثناء مایع مغزی – نخاعی) بسیار خوب است، به گونه‌ای که غلظت بافتی ۱۰۰-۱۰ برابر غلظت سرمی می‌باشد. آزادسازی دارو از بافت‌ها به کندی انجام می‌گیرد (نیمه عمر بافتی ۴-۲ روز) و نیمه عمر حذف آن به ۳ روز می‌رسد. این ویژگی‌های منحصر به فرد هستند که اجازه می‌دهند تا دارو به صورت روزانه یک بار تجویز گردد و طول دوره درمانی در بسیاری از موارد کوتاه‌تر باشد. به عنوان نمونه، تک دوز 1g آزیترومایسین به‌اندازه یک دوره ۷ روزه داکسی‌سیکلین مؤثر است. برای درمان پنومونی اکتسابی از جامعه می‌تواند از دوز بارگذاری 500mg آزیترومایسین و به دنبال آ« از تک دوز روزانه 250mg برای ۴ روز بعدی استفاده نمود.

آزیترومایسین خوراکی به سرعت جذب و به خوبی تحمل می‌شود. آنتی‌اسیدهای آلومینیوم و منیزیم، میزان فراهم زیستی آن را تغییر نمی‌دهند، اما جذب آن را به تأخیر می‌اندازند و حداکثر غلظت سرمی را پایین می‌آورند. به دلیل اینکه آزیترومایسین یک حلقه لاکتونی ۱۵ عضوی (نه ۱۴ عضوی) دارد، آنزیم‌های سیتوکروم P450 را غیرفعال نمی‌کند و بنابراین باعث تداخلات دارویی ایجاد شده به واسطه اریترومایسین و کلاریترومایسین نمی‌شود.

آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی با اثر بر کانال‌های یون پتاسیم سبب طولانی شدن فاصله‌ی QT می‌شوند. طولانی شدن فاصله QT می‌تواند سبب ایجاد آریتمی Torsades de pointes شود. مطالعات جدید مطرح کرده‌اند که آزیترومایسین می‌تواند با افزایش خفیف خطر مرگ قلبی همراه باشد.

فیداکسومیسین

فیداکسومیسین، یک ماکرولید با جذب کم است که برای درمان عفونت‌های ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل به کار می‌رود، که در فصل ۵۰ به آن پرداخته می‌شود.

کتولیدها

کتولیدها ماکرولیدهای نیمه صناعی با حلقه ۱۴ عضوی هستند. تفاوت آنها با اریترومایسین در استخلاف یک گروه ۳- کتو به جای قند خنثی L- کلادینوز می‌باشد. **تلیترومایسین**[1] جهت مصارف بالینی محدودی تأیید شده است. این دارو در محیط آزمایشگاهی در مقابل *استرپتوکوک پیوژنز، استرپتوکوک پنومونیه، استافیلوکوک طلایی، هموفیلوس آنفولانزا، موراکسلا کاتارالیس، گونه مایکوپلاسما، لژیونلا پنوموفیلا، گونه کلامیدیا، هلیکوباکتر پیلوری، نیسریاگونوره، باکتریوئیدس فراژیلیس، توکسوپلاسما گوندی،* و *برخی مایکوباکتریوم‌های غیرتوبرکلوزی فعال* است. بسیاری از سویه‌های مقاوم به ماکرولید نسبت به کتولیدها حساس هستند. زیرا تعدیل ساختمانی این ترکیبات باعث می‌شوند که آنها سوبستراهای خوبی برای مقاومت به واسطهٔ پمپ خارج‌کننده نباشند و همچنین آنها با میل ترکیبی بیشتری نسبت به ماکرولیدها به ریبوزوم‌های برخی گونه‌های باکتری‌ها متصل می‌شوند.

فراهمی‌زیستی خوراکی تلیترومایسین ۵۷٪ است و نفوذ آنها به بافت و به داخل سلول در کل خوب است. تلیترومایسین در کبد متابولیزه می‌شود و حذف آن از طریق ترکیب روش‌های صفراوی و ادراری می‌باشد. این دارو به صورت یک دوز ۸۰۰ میلی‌گرمی روزانه تجویز می‌شود که موجب ایجاد غلظت‌های سرمی حدود ۲ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌گردد. تلیترومایسین مهارکننده‌ی قابل برگشت سیستم آنزیمی CYP3A4 می‌باشد و ممکن است فاصله QT_c را قدری طولانی کند. در ایالات متحده، تلیترومایسین تنها در درمان پنومونی باکتریال اکتسابی از جامعه به کار می‌رود و استفاده از آن جهت سایر عفونت‌های سیستم تنفسی مورد تأیید نیست زیرا مشخص شده است که مصرف این دارو می‌تواند سبب هپاتیت و نارسایی کبدی شود. همچنین مصرف تلیترومایسین در بیماران مبتلا به میاستنی‌گراویس ممنوع است چون می‌تواند سبب وخیم‌تر شدن بیماری آنها شود، به دلیل پتانسیل این دارو برای مسمومیت خطرناک، راهنمای مصرف داروی FDA، توصیه کرده است که باید همه این خطرات بالقوه برای بیمار مصرف کننده دارو با جزئیات توضیح داده شود.

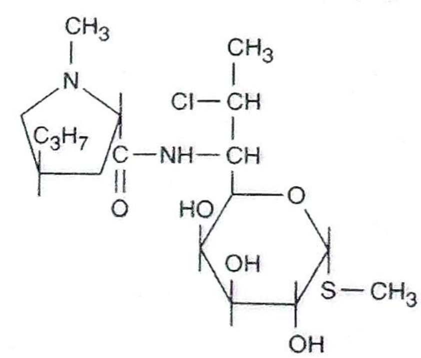
سولیترومایسین یک فلوروکیتولید جدید است که بعد از گذراندن دو کارآزمایی بالینی فاز ۳ که نشان داده‌اند، در مقایسه با موکسی فلوکساسین در درمان پنومونی اکتسابی از جامعه ضعیف‌تر عمل نمی‌کند، در انتظار تأیید FDA است. اگرچه هنوز این دارو به بازار عرضه نشده است، دوزی که در کارآزمایی‌های بالینی استفاده شده است، به صورت دوز بارگذاری ۸۰۰ میلی‌گرم خوراکی یا وریدی است که با ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه در مدت ۵ روز در کل ادامه می‌یابد. فرمولاسیون وریدی آن در مقایسه با موکسی فلوکساسین با واکنش‌های ناشی از انفوزیون بیشتری همراه بوده است. مشابه

---
1. Telithromycin

تیلترومایسین، سولیترومایسین در محیط آزمایشگاه بر باکتری‌های مقاوم به ماکرولیدها مؤثر بوده است که این باکتری‌ها عبارتند از *پسودوموناس پنومونیه*، *استافیلوکوک‌ها*، *انتروکوک‌ها*، *کلامیدیا تراکوماتیس*، و *نایسراگونوره‌آ*. ساختمان شیمیایی آن فاقد گروه شاخه جانبی مصرفی پیریدین – ایمیدازول است که به نظر می‌رسد این گروه در تلیترومایسین مسئول ایجاد سمیت کبدی است. درباره سولیترومایسین سمیت شدید در فاز ۲ و ۳ کارآزمایی‌های بالینی مشاهده شده است.

کلیندامایسین

کلیندامایسین، یک مشتق کلرینه **لینکومایسین** است. لینکومایسین آنتی‌بیوتیکی است که توسط *استرپتومایسس لینکول نسیس* تولید می‌شود.



Clindamycin

مکانیسم عمل و فعالیت ضدباکتریایی

کلیندامایسین همانند اریترومایسین با ایجاد تداخل در شکل‌گیری مجموعه‌های آغاز و از طریق واکنش‌های جابجایی آمینواسیل تولید پروتئین را مهار می‌کند. محل اتصال کلیندامایسین بر روی زیر واحد 50S ریبوزوم باکتری همسان اریترومایسین است. ۵–۰/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر کلیندامایسین سبب مهار استرپتوکوک‌ها، استافیلوکوک‌ها، و پنوموکوک‌ها می‌شود. انتروکوک‌ها و ارگانیسم‌های گرم منفی هوازی مقاوم هستند. گونه *باکتروئیدس* و سایر بی‌هوازی به طور معمول حساس هستند. اگرچه مقاومت به ویژه در غیرهوازی‌های گرم منفی در حال افزایش است. مقاومت به کلیندامایسین در کل با ماکرولیدها مقاومت متقابل دارد و علل آن عبارتند از (۱) جهش محل گیرنده‌ی ریبوزومی؛ (۲) تعدیل گیرنده توسط بیان ذاتی متیلاز (به توضیحات مربوطه در خصوص مقاومت به اریترومایسین مراجعه کنید)؛ و (۳) غیرفعال‌سازی آنزیمی کلیندامایسین. گونه‌های گرم منفی هوازی به طور درون‌زاد مقاوم هستند و علت آن نفوذپذیری پایین غشای خارجی آنها است.

فارماکوکینتیک

دوز خوراکی کلیندامایسین 0/3g–0/15 هر ۸ ساعت (20mg/kg–10 روزانه برای اطفال)، سطح سرمی ۳–۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر را ایجاد می‌کند. در تجویز داخل وریدی دارو، 600mg هر ۸ ساعت، سطح ۱۵–۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر را فراهم می‌آورد. در حدود ۹۰٪ از دارو به پروتئین متصل می‌گردد. کلیندامایسین به خوبی در اغلب بافت‌ها نفوذ می‌کند اما مغز و مایع مغزی – نخاعی موارد استثنای مهم آن هستند. نفوذ آن به داخل آبسه‌ها خوب است و به صورت فعال به وسیله سلول‌های فاگوسیتی برداشت و تغلیظ می‌شود. کلیندامایسین به وسیله کبد متابولیزه می‌شود و هم دارو و هم متابولیت‌های فعال آن در صفرا و ادرار دفع می‌شوند. نیمه عمر دارو در افراد طبیعی در حدود ۲/۵ ساعت است و در بیماران مبتلا به آنوری به ۶ ساعت افزایش می‌یابد. در نارسایی کلیوی نیازی به تعدیل دوز نیست.

مصارف بالینی

کلیندامایسین در درمان عفونت‌های پوستی و بافت نرم ایجاد شده توسط استرپتوکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها به کار می‌رود. این دارو اغلب علیه سویه‌های اکتسابی از جامعه *استافیلوکوک طلایی* مقاوم به متی‌سیلین فعال است اما مقاومت نسبت به آن در حال افزایش است. کلیندامایسین در ترکیب با پنی‌سیلین G به طور شایع برای درمان سندرم شوک سمی یا فاشیئت نکروزان ناشی از استرپتوکوک گروه A به کار می‌رود. به این منظور، استفاده از آن محدود به ۴۸ تا ۷۲ ساعت اولیه درمان است که به منظور جلوگیری از تولید سم استفاده می‌شود. کلیندامایسین جهت درمان عفونت‌های ناشی از گونه باکتروئیدس و سایر بی‌هوازی‌ها استفاده می‌شود. کلیندامایسین گاه به همراه یک آمینوگلیکوزید یا سفالوسپورین، به منظور درمان زخم‌های نافذ شکم و روده، عفونت‌های منشأ گرفته از دستگاه تناسلی زنان مانند سقوط عفونی، آبسه‌های لگنی یا بیماری التهابی لگن، و آبسه‌های ریوی و لثه کاربرد دارد. امروزه کلیندامایسین به جای اریترومایسین برای پروفیلاکسی اندوکاردیت در بیماران مبتلا به بیماری اختصاصی دریچه‌ای قلب که نیاز به اقدامات دندان‌پزشکی ویژه‌ای دارند و به طور قابل توجهی به پنی‌سیلین حساسیت دارند، توصیه می‌شود. کلیندامایسین همراه با پریماکین جایگزین مؤثری برای تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول در موارد متوسط تا به نسبت شدید پنومونی پنوموسیستیس *jiroveci* در بیماران مبتلا به ایدز (AIDS) است. این دارو همچنین به همراه پیریمتامین برای توکسوپلاسموز مغز ناشی از ایدز به کار می‌رود.

عوارض جانبی

عوارض جانبی شایع اسهال، تهوع، و بثورات پوستی هستند. گاه اختلال کارکرد کبد (با یا بدون زردی) و نوتروپنی روی می‌دهند. تجویز کلیندامایسین یک عامل خطر برای اسهال و کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل است.

■ استرپتوگرامین‌ها

مکانیسم عمل و فعالیت ضدباکتریایی

کینوپریستین - دالفوپریستین یک ترکیب از دو استرپتوگرامین است، کینوپریستین، یک استرپتوگرامین B، و دالفوپریستین، یک استرپتوگرامین A محسوب می‌شود که به نسبت ۳۰ به ۷۰ در ترکیب موجود هستند. استرپتوگرامین‌ها در محل اتصال ریبوزومی با ماکرولیدها و کلیندامایسین شریک هستند و بنابراین تولید پروتئین را به صورت مشابه مهار می‌کنند. کینوپریستین - دالفوپریستین برای اکثر ارگانیسم‌های حساس به سرعت باکتریسیدال است، به جز *انتروکوک فیسیوم* که به آهستگی نابود می‌شود. کینوپریستین - دالفوپریستین علیه کوکسی‌های گرم مثبت، از جمله سویه‌های مقاوم به چند داروی استرپتوکوک‌ها، سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین *استرپتوکوک پنومونیه*، سویه‌های حساس و مقاوم به متی‌سیلین *استافیلوکوک‌ها* و *انتروکوک فیسیوم* (*انتروکوک فکالیس* این طور نیست) فعال است. مقاومت ناشی از تعدیل محل اتصال کینوپریستین (مقاومت نوع MIS-B)، غیرفعال شدن آنزیمی دالفوپریستین، جریان رو به خارج است.

فارماکوکینتیک

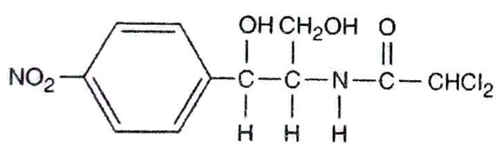
کینوپریستین - دالفوپریستین به میزان ۷/۵mg/kg هر ۱۲-۸ ساعت به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود. به دنبال انفوزیون یک دوز ۷/۵mg/kg در عرض ۶۰ دقیقه، حداکثر غلظت سرمی برای کینوپریستین ۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر و برای دالفوپریستین ۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر خواهد بود. کینوپریستین و دالفوپریستین به سرعت متابولیزه می‌شوند و نیمه عمر آنها به ترتیب، ۰/۸۵ و ۰/۷ ساعت است. دفع این دارو به طور عمده از راه مدفوع است. تعدیل دوز در نارسایی کلیوی، دیالیز صفاقی، یا خونی لازم نیست. بیماران مبتلا به نارسایی کبدی ممکن است دارو را با دوزهای معمول تحمل نکنند که این مسئله به دلیل افزایش سطح زیرمنحنی دو داروی مادر و متابولیت‌های آنها است. به همین دلیل در برخی موارد لازم است تا دوز دارو به ۷/۵mg/kg هر ۱۲ ساعت و یا ۵mg/kg هر ۸ ساعت کاهش یابد. کینوپریستین و دالفوپریستین به طور قابل توجهی CYP3A4 را که مسؤول متابولیسم داروهایی نظیر وارفارین، دیازپام، آستمیزول، ترفنادین، سیزاپراید، مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی، و سیکلوسپورین می‌باشد را مهار می‌کنند. کاهش دوز سیکلوسپورین ممکن است ضروری باشد.

مصارف بالینی و عوارض جانبی

کینوپریستین - دالفوپریستین برای درمان عفونت‌های ایجاد شده به وسیله استافیلوکوک‌ها یا سویه‌های مقاوم به وانکومایسین *انتروکوک فیسیوم*، تأیید شده است ولی در مورد انتروکوک فکالیس که احتمالاً به دلیل مکانیسم نوع جریان خروجی دارای مقاومت درون‌زاد می‌باشد چنین نیست. اثرات سمی اصلی مربوط به انفوزیون دارو هستند عبارتند از درد در محل انفوزیون، و سندرم آرترالژی - میالژی. کینوپریستین - والفوپریستین به علت وجود جایگزین‌های بهتر، به شکل محدودی در ایالات متحده استفاده می‌شود.

■ کلرامفنیکل

کلرامفنیکل متبلور یک ترکیب خنثی و پایدار با ساختمان زیر است:



Chloramphenicol

این ترکیب در الکل محلول است اما به مقدار ناچیزی در آب حل می‌شود. کلرامفنیکل سوکسینات که برای مصرف تزریقی به کار می‌رود، به شدت محلول در آب است. این دارو در بدن با آزادسازی کلرامفنیکل آزاد هیدرولیز می‌شود.

مکانیسم عمل و فعالیت ضدمیکروبی

کلرامفنیکل یک مهارکننده قوی ساخت پروتئین میکروبی است. این ماده به زیر واحد ۵۰s ریبوزوم باکتریایی به صورت برگشت‌پذیر متصل می‌گردد (شکل ۱-۴۴) و ایجاد اتصال پپتیدی را مهار می‌کند (مرحله‌ی دو). کلرامفنیکل یک آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف باکتریواستاتیک است که علیه ارگانیسم‌های هوازی و بی‌هوازی گرم مثبت و گرم منفی فعال می‌باشد. این دارو همچنین علیه ریکتزیاها نیز فعال است اما در خصوص کلامیدیاها این‌گونه نیست. اغلب باکتری‌های گرم مثبت در غلظت‌های ۱۰-۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر و بسیاری از باکتری‌های گرم منفی در غلظت‌های ۵-۰/۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر مهار می‌شوند. *هموفیلوس آنفلوانزا*، *نیسریا مننژیتیدس* و برخی از سویه‌های باکتروییدها به شدت حساس هستند و کلرامفنیکل برای آنها ممکن است باکتریسیدال باشد.

مقاومت‌اندک نسبت به کلرامفنیکل ممکن است در جمعیت‌های بزرگ سلول‌های حساس به کلرامفنیکل روی دهد که ناشی از انتخاب سلول‌های جهش‌یافته‌ای است که تراوایی کمتری نسبت به دارو دارند. از نظر بالینی، مقاومت بارز به واسطه تولید

کلرامفنیکل استیل ترانسفراز است که یک آنزیم کدشونده به وسیله پلاسمید می‌باشد و دارو را غیرفعال می‌سازد.

فارماکوکینتیک

دوز معمول کلرامفنیکل ۵۰۰–۱۰۰mg/kg در دوزهای منقسم هر ۶ ساعت است. امروزه این دارو به فرم خوراکی در ایالات متحده در دسترس نیست. پیش داروی کلرامفنیکل سوکسینات که فرم تزریقی دارو است، پس از هیدرولیز کلرامفنیکل آزاد را ایجاد می‌کند که به سطح خونی آن قدری پایین‌تر از داروی تجویزشده خوراکی می‌باشد. در عمل کلرامفنیکل به طور گسترده‌ای در تمامی مایعات و بافت‌های بدن، از جمله دستگاه عصبی مرکزی و مایع مغزی – نخاعی توزیع می‌گردد، به گونه‌ای که غلظت کلرامفنیکل در بافت مغز ممکن است یا میزان آن در سرم مساوی باشد. دارو به راحتی از غشای سلولی عبور می‌کند.

بخش اعظم دارو خواه به وسیله کونژوگاسیون با اسید گلوکورنیک (به طور عمده در کبد) یا به واسطه احیا و تبدیل به آریل‌آمین‌های غیرفعال، بی‌اثر می‌شود. کلرامفنیکل فعال که در حدود ۱۰٪ از دوز تام تجویز شده است، و فراورده‌های تجزیه شده غیرفعال از طریق ادرار دفع می‌شوند. مقداراندکی از داروی فعال در صفرا با مدفوع دفع می‌گردد. دوز سیستمیک کلرامفنیکل در نارسایی کلیوی یا کبدی نیازی به تغییر ندارد، اما این دارو تجمع خواهد یافت و در شرایط نارسایی کبدی یا کلیوی باید با احتیاط زیاد تجویز شود. نوزادان با سن کمتر از یک هفته و شیرخواران نارس نیز به خوبی قادر به پاکسازی کلرامفنیکل نیستند و در آنها دوز باید به ۲۵mg/kg روزانه کاهش یابد.

مصارف بالینی

به دلیل سمیت بالقوه، مقاومت باکتریایی، و در دسترس قرار گرفتن داروهای جایگزین مؤثر دیگر، کلرامفنیکل در ایالات متحده به ندرت به کار می‌رود. این دارو را می‌توان برای درمان عفونت‌های ریکتزیایی جدی، همانند تیفوس و تب منقوط کوه‌های راکی، به کار برد. این دارو یک جایگزین برای آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به منظور درمان منتژیت باکتریایی در بیماران مبتلا به واکنش‌های شدید افزایش حساسیت نسبت به پنی‌سیلین محسوب می‌شود.

عوارض جانبی

بزرگسالان گاهی دچار ناراحتی‌های گوارشی از جمله تهوع، استفراغ، و اسهال می‌شوند. این علایم در اطفال نادر هستند. ممکن است به واسطه تغییر فلور میکروبی طبیعی، بیمار دچار کاندیدیاز دهانی یا مهبلی گردد.

مصرف کلرامفنیکل بعد از یک تا دو هفته به طور شایع موجب سرکوب برگشت‌پذیر وابسته به دوز تولید گلبول‌های قرمز در دوزهای فراتر از ۵۰mg/kg روزانه بعد از گذشت ۲–۱ هفته می‌شود. کم خونی آپلاستیک یک پیامد نادر (یک مورد در هر ۲۴۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ دورهٔ درمان رخ دهد) تجویز کلرامفنیکل به هر شیوه‌ای است. این یک واکنش ایدیوسنکراتیک غیروابسته به دوز است، هر چند که اغلب به دنبال مصرف طولانی دارو دیده می‌شود. این کم‌خونی به طور معمول غیرقابل برگشت است و می‌تواند کشنده باشد با این وجود ممکن است به پیوند مغز استخوان یا درمان سرکوب ایمنی پاسخ دهد. به علت شدت این واکنش یک کادر هشداردهنده به برچسب این دارو در ایالات متحده افزوده شده است.

شیرخواران تازه متولد شده فاقد یک مکانیسم مؤثر کونژوگاسیون اسید گلوروتیک برای تجزیه و سم‌زدایی کلرامفنیکل هستند. در نتیجه، هنگامی که شیرخواران دوز بالاتر از ۵۰mg/kg روزانه را مصرف کنند، ممکن است با تجمع دارو *سندرم بچه خاکستری (gray baby syndrome)* حاصل شود که با استفراغ، شلی (flaccidity)، هیپوترمی، رنگ خاکستری، شوک، و کلاپس عروقی مشخص می‌گردد. برای اجتناب از این اثر سمی، کلرامفنیکل باید با احتیاط در شیرخواران استفاده شود و دوز مصرفی در شیرخواران سر موعد با سن بیش از یک هفته از ۵۰mg/kg روزانه (در طی هفته‌ی اول زندگی از این هم کمتر باشد) و در مورد شیرخواران نارس، از ۲۵mg/kg روزانه تجاوز نکند.

کلرامفنیکل آنزیم‌های میکروزومی کبدی را که چندین دارو را متابولیزه می‌کنند، مهار می‌کند. نیمه عمر این داروها طولانی می‌شود و غلظت‌های سرمی فنی‌تویین، تولبوتامید، کلرپروپامید، و وارفارین افزایش می‌یابند.

■ اکسازولیدینون‌ها

مکانیسم عمل و فعالیت ضد باکتریایی

لینزولید[1] یکی از داروهای خانواده اکسازولیدینون‌ها است که از داروهای ضدمیکروبی صناعی جدید محسوب می‌شوند. این دارو علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت از جمله استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها، آنتروکوک‌ها، کوکسی‌های گرم مثبت بی‌هوازی و باسیل‌های گرم مثبتی نظیر کورینه باکتریوم‌ها، *لیستریا مونوسیتوژن*، و *گونه نوکاردیا* فعال است. این دارو به طور عمده باکتریواستاتیک است، بجز برای *استرپتوکوک‌ها* که باکتریسید می‌باشد. این دارو همچنین علیه *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* نیز فعال است.

1. linezolid

لینزولید با پیشگیری از تشکیل مجموعه ریبوزومی آغازکننده تولید پروتئین، سبب مهار تولید پروتئین می‌شود. از آنجایی که جایگاه اتصالی آن بر روی RNA ریبوزومی ۲۳S زیرواحد ۵۰S منحصر به فرد است، هیچ مقاومت متقابلی با سایر کلاس‌های دارویی ندارد. مقاومت به علت جهش در محل اتصال لینزولید بر روی ۲۳S RNA ریبوزومی ایجاد می‌شود.

فارماکوکینتیک

لینزولید به دنبال تجویز خوراکی دارای فراهمی‌زیستی ۱۰۰٪ و نیمه عمر ۶-۴ ساعت می‌باشد. این دارو از طریق متابولیسم اکسیداتیو متابولیزه می‌شود و دو متابولیت غیرفعال ایجاد می‌نماید. این دارو نه القاکننده و نه مهارکننده آنزیم‌های P450 است. حداکثر غلظت سرمی آن به وطر متوسط ۱۸ میکروگرم در میلی‌لیتر به دنبال مصرف دوز خوراکی ۶۰۰ میلی‌گرم است. غلظت دارو در مایع مغزی – نخاعی در حدود ۷۰-۶۰ درصد غلظت سرمی است. دوز پیشنهادی برای اغلب موارد ۶۰۰mg دو بار در روز به صورت خوراکی یا وریدی می‌باشد.

مصارف بالینی

این دارو جهت درمان عفونت‌های ناشی از *انتروکوک فیسیوم* E. faecium مقاوم به وانکومایسین، پنومونی بیمارستانی، پنومونی کسب شده از جامعه، و عفونت‌های پوستی عارضه‌دار و بدون عارضه ناشی از باکتری‌های گرم مثبت حساس مورد مصرف دارد. سایر کاربردهای آن در درمان سل مقاوم به چند دارو و عفونت‌های ناشی از *نوکاردیا* است.

عوارض جانبی

سمیت عمده لینزولید هماتولوژیک است. این آثار برگشت‌پذیر و در کل خفیف می‌باشند. ترومبوسیتوپنی شایع‌ترین تظاهر است (در قریب به ۳٪ از دوره‌های درمانی دیده می‌شود)، بخصوص هنگامی که دارو برای بیش از ۲ هفته تجویز شود. نوتروپنی و کم‌خونی نیز ممکن است روی دهد که بیش از همه در بیمارانی که به طور زمینه‌ای دچار سرکوب مغز استخوان هستند یا استعداد ابتلا به آن را دارند مشاهده می‌شود. مواردی از نوروپاتی عصب بینایی و اعصاب محیطی و اسیدوز لاکتیک در پی مصرف درازمدت لینزولید گزارش شده‌اند. تصور می‌شود که این عوارض جانبی، به مهار ساخت پروتئین‌های میتوکندریایی در اثر لینزولید مربوط باشند. در مواردی از تجویز همزمان لینزولید به همراه داروهای سروتونرژیک و بیش از همه به دنبال مصرف ضدافسردگی‌های مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین گزارشاتی مواردی از وقوع سندرم سروتونین وجود داشته است (فصل ۱۶). FDA در زمینه مصرف این دارو به همراه داروهای سروتونرژیک هشدار داده است.

تدیزولید فرم فعال پیش داوری تدیزولید فسفات است که نسل جدید اگسازولیدیتون محسوب می‌شود و قدرت بالایی بر علیه باکتری‌های گرم مثبت از جمله *استافیلوکوک طلایی* مقاوم به متی‌سیلین دارد. FDA استفاده از این دارو با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه خوراکی یا وریدی به مدت ۶ روز در درمان عفونت‌های پوست و بافت نرم پذیرفته است. فواید بالقوهٔ این دارو در مقابل لینزولید عبارت‌اند از افزایش قدرت علیه استافیلوکوک‌ها و نیمه عمر طولانی‌تر ۱۲ ساعت که اجازه مصرف یک بار در روز آن را می‌دهد. مصرف آن ممکن است با کاهش خطر سرکوب مغز استخوان همراه باشد، اما اثرات درمانی این دارو هنوز در مدت زمان طولانی مورد مطالعه قرار نگرفته است. به نظر می‌رسد خطر سمیت سروتونینی کمی داشته باشد، اما مصرف همزمان آن با مهارکننده‌های بازجذب سروتونین به طور کامل ارزیابی نشده است. تدیزولید نسبت به لینزولید بیشتر به پروتئین متصل می‌شود (۹۰-۷۰ درصد در مقابل ۳۰ درصد)، هنوز اطلاعاتی درباره نفوذ تدیزولید به مایع مغزی نخاعی وجود ندارد.

خلاصه: تتراسیکلین‌ها، ماکرولیدها، کلینداما یسین، کلرامفنیکل، استرپتوگرامین‌ها و اکسازولیدینون‌ها

زیرگروه	مکانیسم	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
تتراسیکلین‌ها				
• تتراسیکلین	با اتصال به زیرواحد ۳۰S ریبوزوم، از ساخت پروتئین باکتری جلوگیری می‌کند.	فعالیت باکتریوستاتیک علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر	عفونت‌های ناشی از مایکوپلاسما، کلامیدیاها، ریکتزیاها، برخی اسپیروکت‌ها، مالاریا، H. pylori، آکنه	خوراکی. پاکسازی مختلط (نیمه عمر ۸ ساعت). تجویز هر ۶ ساعت. کاتیون‌های دوظرفیتی جذب خوراکی را مختل می‌کنند. سمیت: ناراحتی گوارشی، سمیت کبدی، حساسیت به نور، رسوب در استخوان و دندان‌ها

• داکسی‌سیکلین: خوراکی و داخل وریدی، نیمه عمر طولانی‌تر (۱۸ ساعت) امکان تجویز دو بار در روز را می‌دهد، حذف غیرکلیوی،

زیرگروه	مکانیسم	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
کاتیون‌های دوظرفیتی تأثیر چندانی بر جذب ندارند، برای درمان پنومونی اکتسابی از جامعه و موارد تشدید برونشیت به کار می‌رود.				
• مینوسیکلین: خوراکی، نیمه عمر طولانی‌تر (۱۶ ساعت) امکان تجویز دو بار در روز را می‌دهد، سمیت وستیبولی برگشت‌پذیر شایع است.				
• تیگسیکلین: داخل وریدی؛ مکانیسم‌های مقاومت معمول در برابر تتراسیکلین بر آن بی‌تأثیر است؛ فعالیت بسیار وسیع علیه باکتری‌های گرم منفی و بی‌هوازی؛ تهوع و استفراغ سمیت‌های اصلی هستند.				
ماکرولیدها				
• اریترومایسین	با اتصال به زیرواحد ۵۰S ریبوزوم، از ساخت پروتئین باکتری جلوگیری می‌کند.	فعالیت باکتریوستاتیک علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر	پنومونی اکتسابی از جامعه، سیاه‌سرفه، عفونت‌های کورینه باکتریایی و کلامیدیایی	خوراکی، داخل وریدی. پاکسازی کبدی (نیمه عمر ۱/۵ ساعت). تجویز هر ۶ ساعت. مهارکنندهٔ سیتوکروم P450. سمیت: ناراحتی گوارشی، سمیت کبدی، طولانی شدن QT
• کلاریترومایسین: خوراکی؛ به دلیل نیمه عمر طولانی‌تر (۶ ساعت) دو بار در روز تجویز می‌شود؛ فعالیت بیشتر علیه کمپلکس مایکوباکتریوم آریوم، توکسوپلاسما و M. leprae				
• آزیترومایسین: خوراکی، داخل وریدی؛ به دلیل نیمه عمر بسیار طولانی (۶۸ ساعت) یک بار در روز تجویز می‌شود و دوره درمان ۵ روزه برای پنومونی اکتسابی از جامعه دارد؛ آنزیم سیتوکروم P450 را مهار نمی‌کند.				
• تلیترومایسین: خوراکی؛ تحت تأثیر مقاومت ناشی از به خارج راندن قرار نمی‌گیرد و بنابراین بر روی بسیاری از سویه‌های مقاوم به اریترومایسین پنوموکوک‌ها مؤثر است؛ موارد نادری از نارسایی کبدی برق‌آسا				
لینکوزآمید				
• کلیندامایسین	با اتصال به زیرواحد ۵۰S ریبوزوم، از ساخت پروتئین باکتری جلوگیری می‌کند.	فعالیت باکتریوستاتیک علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر	عفونت‌های پوست و بافت نرم، عفونت‌های بی‌هوازی	خوراکی، داخل وریدی، پاکسازی کبدی (نیمه عمر ۲/۵ ساعت). تجویز هر ۶ تا ۸ ساعت. سمیت: ناراحتی گوارشی، کولیت ناشی از C. difficle
استرپتوگرامین‌ها				
• کینوپریستین – دالفوپریستین	با اتصال به زیرواحد ۵۰S ریبوزوم، از ساخت پروتئین باکتری جلوگیری می‌کند.	فعالیت باکتریوستاتیک علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر	عفونت‌های ناشی از استافیلوکک‌ها یا سویه‌های مقاوم به وانکومایسین انتروکوک فیسیوم	داخل وریدی. پاکسازی کبدی، تجویز هر ۸ تا ۱۲ ساعت. مهارکنندهٔ سیتوکروم P450. سمیت: میالژی و آرترالژی شدید مرتبط با انفوزیون
کلرامفنیکل	با اتصال به زیرواحد ۵۰S ریبوزوم، از ساخت پروتئین باکتری جلوگیری می‌کند.	فعالیت باکتریوستاتیک علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر	به دلیل سمیت‌های شدید، در کشورهای صنعتی به ندرت به کار می‌رود.	خوراکی، داخل وریدی. پاکسازی کبدی، (نیمه عمر ۲/۵ساعت). دوز ۱۰۰mg-۵۰ در روز در چهار دوز منقسم. سمیت: کم‌خونی وابسته به دوز، کم‌خونی آپلاستیک ایدیوسنکراتیک، سندرم نوزاد

زیرگروه	مکانیسم	اثرات	کاربردهای بالینی	سمیت
				خاکستری
اکسازولیدینون‌ها				
• لینزولید	با اتصال به زیرواحد RNA ۲۳S ریبوزومی، زیرواحد ۵۰S، از ساخت پروتئین باکتری جلوگیری می‌کند.	فعالیت باکتریوستاتیک علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر	عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین و انتروکوک‌های وانکومایسین	خوراکی، داخل وریدی. پاکسازی کبدی، (نیمه عمر ۶ ساعت). تجویز دو بار در روز. سمیت: سرکوب مغز استخوان وابسته به مدت نوروپاتی، و نوریت اپتیک، اگر همراه با سایر داروهای سروتونرژیک (SSRI) تجویز شود. ممکن است سندرم سروتونین روی دهد.

• تدزولید: خوراکی، داخل وریدی، نیمه عمر طولانی‌تر (۱۲ ساعت) بنابراین مصرف یک بار در روز، افزایش قدرت علیه استافیلوکوک؛ برای عفونت‌های پوست و بافت نرم تأیید شده است.

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Chloramphenicol	Generic, Chloromycetin
TETRACYCLINES	
Demeclocycline	Generic, Declomycin
Doxycycline	Generic, Vibramycin, others
Minocycline	Generic, Minocin, others
Tetracycline	Generic, others
Tigecycline	Tygacil
MACROLIDES	
Azithromycin	Generic, Zithromax
Clarithromycin	Generic, Biaxin
Erythromycin	Generic, others
KETOLIDES	
Telithromycin	Ketek
LINCOMYCIN	
Clindamycin	Generic, Cleocin
STREPTOGRAMINS	
Quinupristin and dalfopristin	Synercid
OXAZOLIDINONE	
Linezolid	Generic, Zyvox
Tedizolid	Sivextro

منابع

Barrera CM et al: Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: A global, double-blind, multicenter, randomized, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL). Lancet 2016;16:421.

Chopra I, Roberts M: Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiol Mol Biol Rev 2001;65:232.

De Vriese AS et al: Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. Clin Infect Dis 2006;42:1111.

Dryden MS: Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. 2011;66(Suppl 4):S7.

File Jr. TM et al: SOLITAIRE-IV: A randomized, double-blind, multicenter study comparing the efficacy and safety of intravenous-to-oral solithromycin to intravenous-to-oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia. Clin Infect Dis 2016;63:1007.

Hancock RE: Mechanisms of action of newer antibiotics for gram-positive pathogens. Lancet Infect Dis 2005;5:209.

Leclerq R: Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis 2002;34:482.

Lee M et al: Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2012;367:1508.

Livermore DM: Tigecycline: What is it, and where should it be used? J Antimicrob Chemother 2005;56:611.

Moran GJ et al: Methicillin-resistant *S aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006;355:666.

Moran GJ et al: Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): A randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2014;14:696.

Prokocimer P et al: Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. JAMA 2013;309:559.

Tasina E et al: Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: A meta-analysis. Lancet Infect Dis 2011;11:834.

Van Bambeke F: Renaissance of antibiotics against difficult infections: Focus on oritavancin and new ketolides and quinolones. Ann Med 2014;46:512.

Wayne RA et al: Azithromycin and risk of cardiovascular death. N Engl J Med 2012;366:1881.

Woytowish MR, Rowe AS: Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. Ann Pharmacother 2013;47:388.

Zuckerman JM: Macrolides and ketolides: Azithromycin, clarithromycin, telithromycin. Infect Dis Clin North Am 2004;18:621.

پاسخ مطالعهٔ موردی

یک تتراسیکلین یا یک ماکرولید در درمان سرویسیت کلامیدیایی مفید است. داکسی‌سیکلین با دوز ۱۰۰mg خوراکی دو بار در روز برای ۷ روز بهتر از تتراسیکلین است و آزیترومایسین با دوز 1g به صورت تک دوز ماکرولید انتخابی است. اگر بیمار حامله بود، تتراسیکلین‌ها ممنوع هستند و باید به وی آزیترومایسین داد که در بارداری داروی بی‌خطری است.

فصل

۴۵

آمینوگلیکوزیدها و اسپکتینومایسین

Camille E. Beauduy, PharmD, & Lisa G. Winston, MD*

مطالعهٔ موردی

یک مرد ۴۵ ساله که سابقه بیماری خاصی ندارد، از ۱۰ روز پیش به دلیل سوختگی درجه ۳ بیش از ۴۰٪ بدن در ICU بستری شده است. وضعیت بالینی او تا ۲۴ ساعت قبل به نسبت پایدار بود. اکنون بیمار تب‌دار است (۳۹/۵ درجه سلسیوس [۱۰۳/۱ °F]) و تعداد گویچه‌های سفید از ۸۵۰۰ به ۲۰,۰۰۰ در میلی‌لیتر مکعب افزایش یافته است. همچنین بیمار یک بار به حمله افت فشارخون (۸۶/۵۰mmHg) دچار شده که به تجویز یک جای مایع پاسخ داده است. کشت خون در هنگام تب‌دار بودن انجام شده که هنوز نتیجه آن در دسترس نیست. پزشک ICU با احتمال تشخیص سپسیس قصد دارد درمان ترکیبی تجربی را علیه پسودوموناآ *ئروژینوزا* آغاز کند که شامل توبرامایسین است. بیمار ۷۰Kg (۱۵۴lb) است و پاکسازی کراتینین وی حدود ۹۰mL/min تخمین زده می‌شود. نحوه دوزبندی توبرامایسین به دو روش یک بار در روز و متعارف چگونه است؟ چگونه می‌توان کارآیی و سمیت هر یک از این دو شیوه را پایش کرد؟

داروهای توصیف شده در این فصل، مهارکننده‌های باکتری‌کش ساخت پروتئین هستند که مانع کارکرد ریبوزوم می‌شوند. این داروها به طور عمده بر ضد میکروارگانیسم‌های گرم منفی هوازی کاربرد دارند.

■ آمینوگلیکوزیدها

آمینوگلیکوزیدها مشتمل هستند بر: **استرپتومایسین، نئومایسین، کانامایسین، آمیکاسین، جنتامایسین، توبرامایسین، سیزومایسین، نتیلمایسین** این داروها به طور عمده در ترکیب با یک آنتی‌بیوتیک بتالاکتام برای درمان عفونت‌های جدی ناشی از باکتری‌های گرم منفی، و در ترکیب با وانکومایسین یا یک آنتی‌بیوتیک بتالاکتام در درمان اندوکاردیت ناشی از گرم مثبت‌ها و در درمان توبرکلوز کاربرد دارند.

ویژگی‌های عمومی آمینوگلیکوزیدها

الف) ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی

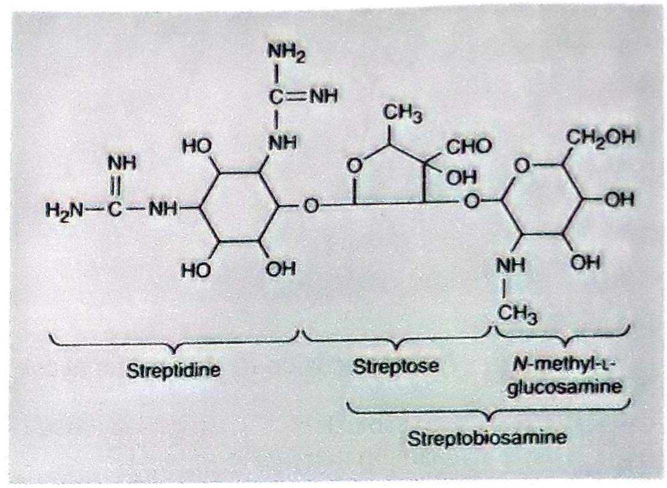
آمینوگلیکوزیدها یک حلقه شش‌وجهی دارند که قندهای آمینی گوناگون با پیوندهای گلیکوزیدی به آن متصل می‌شوند؛ این حلقه، استرپتیدین (در استرپتومایسین) یا ۲- دزوکسی استرپتامین (در سایر آمینوگلیکوزیدها) است (شکل‌های ۱-۴۵ و ۲-۴۵). آمینوگلیکوزیدها قابل حل در آب، و پایدار در محلول هستند و در pH قلیایی فعال‌تر از pH اسیدی هستند.

ب) مکانیسم عمل

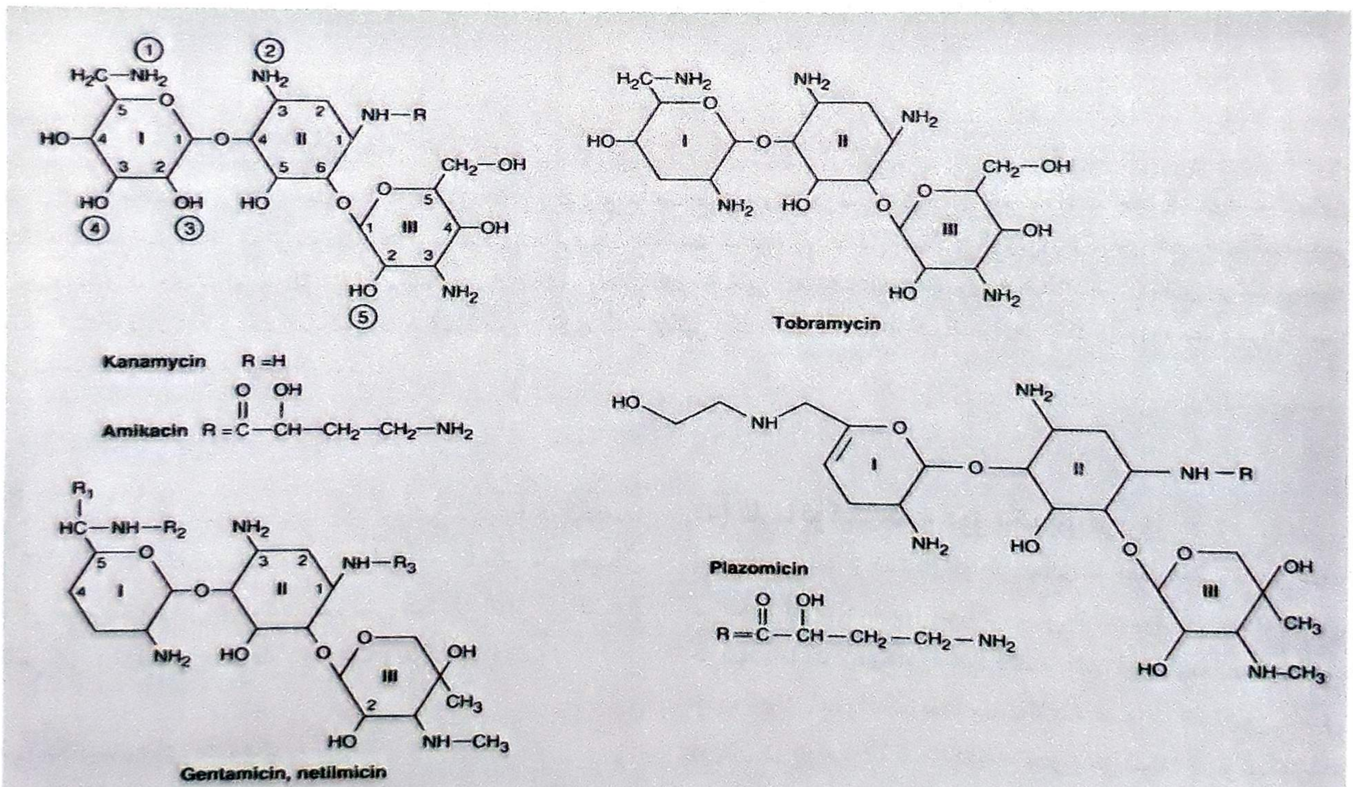
شیوه عمل استرپتومایسین، بسیار بیش از سایر آمینوگلیکوزیدها بررسی شده است، اما همه آنها به طور مشابهی عمل می‌کنند. آمینوگلیکوزیدها مهارکننده‌های غیرقابل برگشت ساخت پروتئین هستند، اما مکانیسم دقیق عملکرد باکتری سیدی آنها آشکار نیست. رویداد آغازین، انتشار غیرفعال از طریق کانال روزنه‌ای (porin) در عرض غشای خارجی است (شکل ۳-۴۳). سپس دارو به طور فعال و به وسیله یک روند وابسته به اکسیژن، از خلال غشای سلولی، به درون سیتوپلاسم منتقل می‌شود. گرادیان الکتروشیمیایی در دو طرف غشا، انرژی لازم را برای این فرایند فراهم می‌کند و انتقال در کنار یک پمپ پروتون صورت می‌گیرد. pH خارج سلولی پایین و شرایط بی‌هوازی، از طریق کاهش دادن گرادیان، انتقال را مهار

می‌کنند. انتقال ممکن است توسط داروهای مؤثر بر دیواره سلولی، مثل پنی‌سیلین یا وانکومایسین افزایش یابد؛ این افزایش ممکن است اساس هم‌افزایی اثر این آنتی‌بیوتیک‌ها به همراه آمینوگلیکوزیدها باشد.

آمینوگلیکوزیدها پس از آن که به درون سلول وارد شد، به پروتئین ریبوزومی اختصاصی در زیرواحد 30S متصل می‌شوند. ساخت پروتئین توسط آمینوگلیکوزیدها با حداقل سه روش مهار می‌شود (شکل ۳-۴۵): ۱) آمینوگلیکوزیدها با تشکیل "مجموعه آغازین" تشکیل پپتید، تداخل می‌کنند؛ ۲) این داروها باعث اشتباه خوانده شدن mRNA می‌شوند که موجب جاگذاری اسیدآمینه‌های

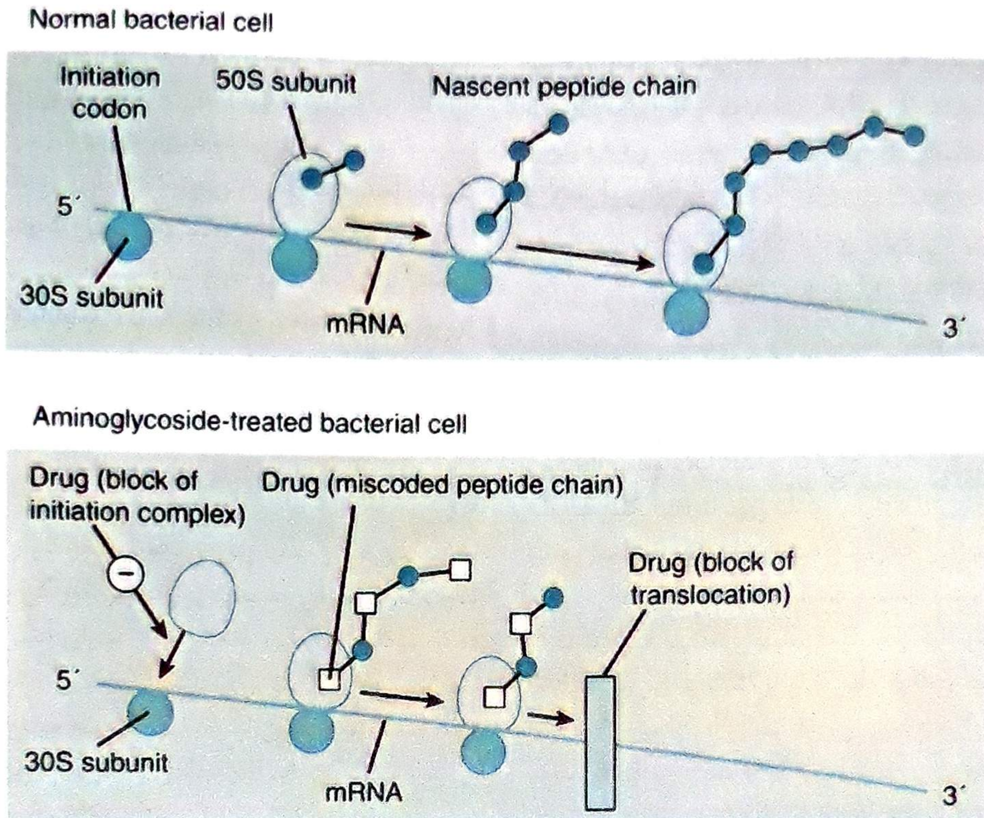


شکل ۱-۴۵. ساختمان استرپتومایسین.



	Ring I			Ring II
	R_1	R_2	C4–C5 bond	R_3
Gentamicin C_1	CH_3	CH_3	Single	H
Gentamicin C_2	CH_3	H	Single	H
Gentamicin C_{1a}	H	H	Single	H
Netilmicin	H	H	Double	C_2H_5

شکل ۲-۴۵. ساختمان چند آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی مهم. حلقه II، ۲- دزوکسی استرپتامین است. شباهت میان کانامایسین و آمیکاسین و شباهت میان جنتامایسین، نتیلمایسین و توبرامایسین را می‌توان دید. حلقه II و III پلازومایسین مشابه ساختمان‌های دیگر است؛ مثل آمیکاسین گروه R هیدروکسیل - آمینوبوتیریک اسید - را به اشتراک می‌گذارد. حلقه I آن به دلیل این که غیراشباع است با آمیکاسین فرق دارد. عددهای درون دایره در مولکول کانامایسین، نقاط حمله آنزیم‌های ترانسفراز باکتریایی با میانجی‌گری پلاسمید را نشان می‌دهند که می‌توانند این دارو را غیرفعال کنند. (۱، ۲، ۳: استیل ترانسفراز؛ ۴: فسفوترانسفراز؛ ۵: آدنیلیل ترانسفراز). آمیکاسین نسبت به تغییر در نقاط ۲، ۳، ۴ و ۵ مقاوم است. در حالی که پلازومایسین به تغییر در ۱، ۲، ۴ و ۵ مقاوم است.



شکل ۳-۴۵. مکانیسم‌های فرضی عملکرد آمینوگلیکوزیدها در باکتری‌ها. ساخت طبیعی پروتئین در قسمت بالا نشان داده شده است. چنان که در قسمت پایین نشان داده شده است حداقل سه اثر متفاوت برای آمینوگلیکوزیدها توصیف شده است: مسدودسازی تشکیل کمپلکس آغازین؛ رمزگذاری اشتباه اسیدآمینه‌ها در زنجیره پپتیدی در حال تشکیل به دلیل اشتباه خوانده شدن mRNA و مسدودسازی جابجایی (translocation) روی mRNA. مسدودسازی حرکت ریبوزوم ممکن است به دنبال تشکیل یک کمپلکس آغازین منفرد صورت بگیرد که به تشکیل یک زنجیر mRNA که فقط دارای یک ریبوزوم منفرد بر آن است می‌انجامد که در اصطلاح مونوزوم نام دارد.

نادرست در پپتید می‌شود به ایجاد یک پروتئین ناکارآمد می‌انجامد؛ و ۳) این داروها باعث شکسته شدن پلی‌زوم‌ها به مونوزوم‌های ناکارآمد می‌شوند. این فعالیت‌ها کم‌وبیش همزمان اتفاق می‌افتند و تأثیر کلی برای سلول، غیرقابل برگشت و مرگ‌آور است.

پ) مکانیسم‌های مقاومت

سه مکانیسم اصلی ثابت شده است: (۱) میکروارگانیسم، آنزیم یا آنزیم‌های ترانسفرازی تولید می‌کند که آمینوگلیکوزید را از طریق آدنیله کردن، استیله کردن، یا فسفریله کردن غیرفعال می‌کنند. این، نوع اصلی مقاومت است که به طور بالینی ملاحظه می‌شود. (۲) اختلال ورود آمینوگلیکوزید به درون سلول. این مکانیسم ممکن است ناشی از جهش یا حذف پروتئین پورین یا روزنه‌ای باشد که در انتقال و حفظ گرادیان الکتروشیمیایی نقش دارند. یا در نتیجه شرایط رشدی که روند انتقال وابسته به اکسیژن در آن شرایط کارآمد نیست ایجاد شوند. (۳) پروتئین گیرنده روی زیرواحد ریبوزومی ۳۰S ممکن است در نتیجه یک جهش، حذف شده یا تغییر یافته باشد.

ت) فارماکوکینتیک و دوز یک بار در روز

آمینوگلیکوزیدها از دستگاه گوارش سالم، به مقدار خیلی ناچیز جذب می‌شوند؛ تقریباً همه دوز خوراکی پس از مصرف در مدفوع دفع می‌شود. اما اگر زخم‌هایی وجود داشته باشد، این داروها ممکن است جذب شوند. آمینوگلیکوزیدها معمولاً به صورت انفوزیون داخل وریدی در عرض ۳۰ تا ۶۰ دقیقه، تجویز می‌شوند؛ آمینوگلیکوزیدها پس از تزریق داخل عضلانی به خوبی جذب می‌شوند و ظرف ۳۰ تا ۹۰ دقیقه به حداکثر غلظت در خون دست می‌یابند. پس از یک مرحله کوتاه توزیع، حداکثر غلظت‌های سرمی مشابه غلظت‌های سرمی پس از تزریق داخل وریدی خواهد بود. نیمه عمر طبیعی آمینوگلیکوزیدها در سرم ۲ تا ۳ ساعت است که در بیماران مبتلا به اختلال قابل توجه عملکرد کلیوی به ۲۴ تا ۴۸ ساعت افزایش می‌یابد. آمینوگلیکوزیدها تنها به صورت نسبی و نامنظم توسط همودیالیز برداشته می‌شوند (به طور مثال ۴۰ تا ۶۰ درصد جنتامایسین) و برداشت آن توسط دیالیز صفاقی از این هم ناکارآمدتر است. آمینوگلیکوزیدها ترکیباتی به شدت قطبی هستند که به راحتی وارد سلول نمی‌شوند. آنها به شدت از سیستم اعصاب

مرکزی و چشم بیرون رانده می‌شوند. با این حال در صورت وجود التهاب فعال سطح دارو در مایع مغزی نخاعی به ۲۰ درصد سطح پلاسمایی آن می‌رسد و در مننژیت نوزادی ممکن است این سطح بیش‌تر شود. برای دست‌یابی سطوح بالای دارو در مایع مغزی نخاعی نیاز به تزریق داخل تکا یا تزریق داخل بطنی است. حتی پس از تجویز تزریقی نیز غلظت آمینوگلیکوزیدها در اغلب بافت‌ها به جز قشر کلیه بالا نیست. غلظت دارو در اکثر ترشحات نیز چندان بالا نیست؛ سطح صفراوی دارو ممکن است به ۳۰ درصد سطح خونی آن برسد. در درمان طولانی‌مدت انتشار دارو به درون مایع جنب یا مایع مفصلی می‌تواند به ۵۰ تا ۹۰ درصد غلظت پلاسمایی آن برسد.

به طور مرسوم آمینوگلیکوزیدها برای افراد دارای کارکرد کلیوی طبیعی در ۲ تا ۳ دوز مساوی منقسم در روز تجویز می‌شوند. با این حال در بسیاری از شرایط بالینی ممکن است تجویز یک دوز کلی روزانه در یک تزریق منفرد ارجح باشد که به دو دلیل است. آمینوگلیکوزیدها دارای **خاصیت کشتن وابسته به غلظت** هستند، یعنی افزایش غلظت موجب افزایش میزان و سرعت کشته شدن باکتری‌ها می‌گردد. آنها همچنین دارای اثر **پساآنتی‌بیوتیکی**[1] قابل توجهی هستند، به نحوی که فعالیت ضد باکتریایی بیش از زمانی که داروی قابل اندازه‌گیری حضور دارد پایدار خواهد ماند. اثر پساآنتی‌بیوتیکی آمینوگلیکوزیدها می‌تواند چندین ساعت به طول بیانجامد. به علت این خواص، ممکن است تجویز یک میزان تام از آمینوگلیکوزیدها به صورت یک دوز منفرد با مقدار زیاد، کارایی بهتری نسبت به دوزهای متعدد با مقدار کمتر داشته باشد.

تجویز آمینوگلیکوزیدها به همراه یک آنتی‌بیوتیک فعال علیه دیواره‌ی سلولی (مانند یک بتالاکتام یا وانکومایسین)، این داروها پدیده‌ی **کشندگی هم‌افزا** را بر علیه برخی باکتری‌ها نمایش می‌دهند. اثر داروها به همراه هم از اثر پیش‌بینی شده‌ی هر یک به تنهایی بیش‌تر است یعنی اثر کشندگی ترکیب دارو بیش از جمع اثر کشندگی هر یک از دو دارو است. این هم‌افزایی در برخی شرایط بالینی مانند اندوکاردیت از اهمیت برخوردار است.

عوارض نامطلوب آمینوگلیکوزیدها هم وابسته به زمان و هم وابسته به غلظت می‌باشد. تا زمانی که غلظت دارو به آستانه‌ی مشخص نرسیده باشد وقوع سمیت غیرمحتمل است، اما هنگامی که این غلظت ایجاد شد زمان پس از این آستانه اهمیت اساسی خواهد داشت. این حد آستانه به صورت دقیق تعریف نشده است، اما غلظتی بیش از ۲mcg/mL پیش‌بینی‌کننده سمیت می‌باشد. در دوزهای بالینی، زمان تام پس از این آستانه با مصرف دوزهای متعدد و کوچک، بیش از یک دوز بزرگ منفرد است.

مطالعات بالینی متعددی نشان می‌دهد که یک دوز منفرد روزانه آمینوگلیکوزید به همان اندازه دوزهای متعدد کوچک‌تر مؤثر است و (احتمالاً سمیت آن نیز کمتر است). بنابراین، بسیاری از صاحب‌نظران امروزه پیشنهاد می‌کنند که آمینوگلیکوزیدها در بسیاری از وضعیت‌های بالینی به صورت یک دوز منفرد روزانه تجویز گردند با این حال تأثیرگذاری دوز یک بار در روز آمینوگلیکوزیدها در درمان ترکیبی اندوکاردیت انتروکوکی و استافیلوکوکی در بیماران دارای دریچه‌ی مصنوعی قلب هنوز باید مشخص شود و درمان استاندارد دوزهای پایین و دو یا سه بار در روز همچنان توصیه می‌گردد. در مقابل داده‌های محدودی از کاربرد دوز یک بار در روز در درمان اندوکاردیت استرپتوکوکی حمایت می‌کنند. نقش دوز یک بار در روز طی حاملگی، چاقی و در نوزادان نیز معین نشده است.

دوز یک بار در روز دارای فواید عملی بالقوه‌ای می‌باشد. به عنوان مثال، تعیین مکرر غلظت‌های سرمی لازم نیست، مگر آن‌که آمینوگلیکوزید برای بیش از ۳ روز تجویز شود. برای تجویز دارو به صورت یک بار در روز به جای ۳ بار در روز زمان پرستاری کمتری لازم است. دوز یک بار در روز درمان به صورت سرپایی را آسان می‌سازد.

آمینوگلیکوزیدها توسط کلیه پاکسازی می‌شوند و دفع آنها به طور مستقیم با کلیرانس متناسب است. در صورت وجود اختلال در عملکرد کلیوی در کل باید از تجویز یک بار در روز آمینوگلیکوزیدها خودداری کرد تا از تجمع دارو و رسیدن آن به سطح سمی جلوگیری شود. تغییر سریع عملکرد کلیوی ممکن است در موارد آسیب حاد کلیوی رخ دهد و باید به منظور جلوگیری از وقوع مصرف بیش از حد یا کمتر از حد لازم وضعیت را تحت کنترل قرار داد. در صورت خودداری از وقوع این مشکلات تجویز یک بار در روز آمینوگلیکوزیدها بی‌خطر و کارآمد است. اگر کلیرانس کراتینین بیش از ۶۰ میلی‌لیتر بر دقیقه باشد می‌توان دوز منفرد روزانه‌ی ۷-۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم جنتامایسین یا توبرامایسین را توصیه کرد (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم آمیکاسین). در بیمارانی که کلیرانس کراتینین کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر بر دقیقه دارند دوز مرسوم توصیه می‌شود که جلوتر توضیح داده می‌شود. در صورت تجویز یک بار در روز دارو به طور روتین نیازی به چک کردن غلظت سرمی دارو نیست مگر در روزهای دوم یا سوم درمان و بر پایه‌ی ثبات وضعیت عملکرد کلیوی و دوره‌ی درمانی مدنظر. در بیش‌تر موارد، نیازی به چک کردن اوج غلظت دارو نیست. مگر در مواردی که درمان عفونت بر علیه پاتوژن‌های مقاوم به دارو انجام می‌شود که باید از غلظت بالا و کافی دارو مطمئن شویم.

1. Postantibiotic

هدف این است که دارو به گونه‌ای تجویز شود که غلظت دارو مابین ۱۸ تا ۲۴ ساعت پس از مصرف دارو به کمتر از یک میکروگرم بر میلی‌لیتر برسد. به این ترتیب زمان کافی جهت برداشت دارو پیش از تجویز دوز بعد تأمین خواهد شد. چندین نوموگرام تهیه شده‌اند تا به پزشکان در تعیین دوز یک بار در روز یاری برسانند (به عنوان مثال مرجع فری من).

در روش مرسوم تجویز دارو باید به منظور پیش‌گیری از تجمع دارو و وقوع سمیت در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی تعدیل دوز انجام شود. می‌توان میزان دوز دارو را ثابت نگه داشت و فواصل مابین دوزها را افزایش داد و یا فاصله‌ها را ثابت نگه داشت و از میزان هر دوز کاست. برای تعدیل دوز دارو به روش مرسوم بر پایه‌ی سطح کراتینین سرم معادلات و نوموگرام‌هایی تهیه شده است. از آنجا که پاکسازی آمینوگلیکوزید به طور مستقیم با کلیرانس کراتینین متناسب است یک روش تعیین دوز آمینوگلیکوزید تخمین میزان کلیرانس کراتینین براساس معادله کاکروفت – گالت است که در فصل ۶۰ توضیح داده شده است. برای رژیم دارویی مرسوم دو یا سه بار در روز تجویز دارو باید حداکثر غلظت سرمی دارو از نمونه‌ی خونی که ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از مصرف دوز دارو تهیه شده است و غلظت حداقل دارو در نمونه‌ی خونی که درست پیش از تجویز دوز بعدی تهیه شده است، تعیین شود. برای حفظ حداکثر غلظت جنتامایسین و توبرامایسین مابین ۵ تا ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر (معمولاً بین ۸ و ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در عفونت‌های جدی‌تر) و سطح حداقل زیر ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر (کمتر از یک میکروگرم بر میلی‌لیتر مطلوب‌ترین است)، تعدیل دوز دارو لازم است.

ث) عوارض جانبی

همه آمینوگلیکوزیدها اتوتوکسیک و نفروتوکسیک هستند. احتمال مواجهه با سمیت گوش (ototoxicity) و سمیت کلیوی (nephrotoxicity) هنگامی که درمان بیش از ۵ روز ادامه یابد، در دوزهای بالا، در افراد مسن، و در زمینه نارسایی کلیه بیش‌تر است. مصرف هم‌زمان دیورتیک‌های قوس (مثل فوروسماید، اسیداتاکرینیک) یا سایر داروهای ضد میکروبی نفروتوکسیک (مثل وانکومایسین یا آمفوتریسین) می‌تواند سمیت کلیوی را تشدید کند و در صورت امکان باید از مصرف آنها خودداری شود. سمیت گوش می‌تواند خود را خواه به صورت آسیب شنوایی که به وزوز گوش و کاهش شنوایی ابتدا نسبت به فرکانس‌های بالا می‌انجامد، یا به صورت آسیب دهلیزی که با سرگیجه، آتاکسی، و عدم تعادل آشکار می‌شود، نشان دهد. سمیت کلیوی به افزایش میزان کراتینین سرم یا کاهش کلیرانس کراتینین می‌انجامد، اگرچه اغلب زودرس‌ترین نشانه افزایش غلظت حداقلی آمینوگلیکوزید در سرم است. نئومایسین، کانامایسین، و آمیکاسین اتوتوکسیک‌ترین داروها هستند. استرپتومایسین و جنتامایسین وستیبولوتوکسیک‌ترین[۱] داروها هستند. نئومایسین، توبرامایسین، و جنتامایسین نفروتوکسیک‌ترین داروها هستند.

در دوزهای خیلی بالا، آمینوگلیکوزیدها می‌توانند یک اثر مشابه کورار به صورت انسداد عصبی – عضلانی ایجاد کنند که به فلج تنفسی می‌انجامد. این فلج معمولاً به وسیله گلوکونات کلسیم (که فوری داده شود) یا نئوستیگمین، برگشت‌پذیر است. واکنش‌های افزایش حساسیت ناشایع است.

ج) کابردهای بالینی

آمینوگلیکوزیدها اغلب علیه باکتری‌های گرم منفی هوازی به کار می‌روند، به خصوص وقتی که میکروب جدا شده مقاوم به دارو باشد یا در بیماران بسیار بدحال. این داروها تقریباً همیشه به همراه یک آنتی‌بیوتیک بتالاکتام به کار می‌روند؛ هدف از این کار، گسترش پوشش درمانی و بهره‌بردن از هم‌افزایی میان این دو کلاس دارویی می‌باشد. از ترکیب پنی‌سیلین – آمینوگلیکوزید هم‌چنین برای دست یافتن به فعالیت باکتریسیدی در درمان آندوکاردیت آنتروکوکی و برای کوتاه کردن دوره درمان در آندوکاردیت ناشی از استرپتوکوک ویریدنس استفاده می‌شود. در صورتی که درمان‌های جایگزین در دسترس باشند، این ترکیبات دارویی به دلیل سمیت آنها کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. مثلاً در درمان اندوکاردیت انتروکوکی، مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب آمپی‌سیلین و سفتریاکسون رژیم مؤثر و با سمیت کلیوی کمتری هستند. این که کدام آمینوگلیکوزید و چه دوزی باید استفاده شود، به عفونت مورد درمان و حساس بودن میکروب جدا شده بستگی دارد.

استرپتومایسین

استرپتومایسین (شکل ۱–۴۵) از سویه‌ای از *استرپتومایسس گریسیوس*[۲] به دست آمد. فعالیت ضد میکروبی استرپتومایسین – همچنین مکانیسم‌های مقاومت به آن – نمونه‌ای از فعالیت ضد میکروبی سایر آمینوگلیکوزیدها است. مقاومت در اکثر گونه‌ها (به استثنای آنها که در پایین فهرست شده‌اند) پدید آمده است که مفید بودن استرپتومایسین را در حال حاضر به شدت محدود می‌کند. مقاومت ریبوزومی به استرپتومایسین به سهولت ایجاد می‌شود که نقش آن را به عنوان یک داروی منفرد محدود می‌کند.

۱. دارای اثر سمی روی دهلیز گوش – م.

2. Streptomyces griseus

کاربرد بالینی

الف) عفونت‌های مایکوباکتریایی

استرپتومایسین به طور عمده به عنوان یک داروی خط دوم برای درمان سل به کار می‌رود. دوز آن ۱۵mg/kg/d و حداکثر ۱gr/d (۲۰-۴۰mg/kg/d برای کودکان) است که به صورت عضلانی یا داخل وریدی تجویز می‌شود. این دارو فقط باید به همراه سایر داروها مصرف شود تا از پیدایش مقاومت پیش‌گیری شود. برای اطلاعات بیش‌تر در مورد کاربرد استرپتومایسین در عفونت‌های مایکوباکتریایی، فصل ۴۷ را ببینید.

ب) عفونت‌های غیرتوبرکلوزی

در طاعون، تولارمی و گاهی‌اوقات بروسلوز، استرپتومایسین به میزان ۱g دو بار در روز (۱۵mg/kg دو بار در روز برای کودکان) به صورت عضلانی به همراه یک تتراسیکلین خوراکی تجویز می‌شود.

پنی‌سیلین به اضافه استرپتومایسین در درمان آندوکاردیت آنتروکوکی و درمان ۲ هفته‌ای آندوکاردیت ناشی از استرپتوکوک ویریدنس مؤثر است. اما در گونه‌های حساس، جنتامایسین بیش‌تر همراه با یک آمینوگلیکوزید به عنوان داروی همراه استفاده می‌شود. با این حال، استرپتومایسین هم‌چنان داروی سودمندی برای درمان عفونت‌های آنتروکوکی است که به جنتامایسین حساس نیستند. به طوری که برخی باکتری‌های جدا شده که به جنتامایسین (و بنابراین به نتیلمایسین، توبرامایسین، و آمیکاسین) مقاوم هستند، به استرپتومایسین حساس هستند.

واکنش‌های نامطلوب

تب، بثورات جلدی، و سایر تظاهرات آلرژیک ممکن است در نتیجه واکنش‌های افزایش حساسیت نسبت به استرپتومایسین ایجاد شوند. شایع‌ترین حالت بروز این عوارض، درمان طولانی‌مدت یا استرپتومایسین است (به طور مثال در درمان توبرکلوز).

درد در محل تزریق شایع است، اما به طور معمول شدید نیست. جدی‌ترین اثر سمی، اختلال کارکرد دهلیزی است (سرگیجه و از دست دادن تعادل). شیوع و وخامت این اختلال متناسب با سن بیمار، سطح خونی دارو، و مدت مصرف دارو است. اختلال کارکرد دهلیزی ممکن است پس از چند هفته که سطح خونی دارو به طور غیرمعمول بالا باشد (به طور مثال در افراد مبتلا به اختلال کارکرد کلیه) یا پس از ماه‌ها تماس با سطح خونی به نسبت کم، ایجاد شود. سمیت دهلیزی تمایل به برگشت ناپذیر بودن دارد. تجویز استرپتومایسین در طول بارداری می‌تواند موجب ناشنوایی نوزاد گردد.

جنتامایسین

جنتامایسین مخلوطی از سه استخلاف بسیار مشابه C_1، C_{1A}، و C_2 (شکل ۲-۴۵) است که از *میکرومونوسپورا پورپورا* جدا شده است. این دارو بر هر دو نوع ارگانیسم گرم مثبت و گرم منفی مؤثر است و بسیاری از ویژگی‌های آن مشابه سایر آمینوگلیکوزیدها است.

فعالیت ضد میکروبی

سولفات جنتامایسین (۲-۱۰mcg/mL) در آزمایشگاه، بسیاری از سویه‌های استافیلوکوک‌ها و باکتری‌های گرم منفی را مهار می‌کند. مانند همه آمینوگلیکوزیدها، جنتامایسین هیچ اثری بر بی‌هوازی‌ها ندارد.

مقاومت

استرپتوکوک‌ها و آنتروکوک‌ها به طور نسبی در برابر جنتامایسین مقاوم هستند که به دلیل عدم موفقیت دارو در نفوذ به درون سلول است. با این حال، جنتامایسین به همراه وانکومایسین یا یک پنی‌سیلین، اثر باکتریسیدی شدیدی پدید می‌آورد؛ قسمتی از این اثر به دلیل افزایش برداشت دارو است که بر اثر مهار ساخت دیواره سلولی اتفاق می‌افتد. به دنبال تک‌درمانی با جنتامایسین در استافیلوکوک‌ها، به سرعت مقاومت پدیدار می‌شود که به دلیل گزینش انواع جهش‌یافته از نظر نفوذپذیری است. مقاومت ریبوزومی نادر است. در باکتری‌های گرم منفی، شایع‌ترین نوع مقاومت به دلیل آنزیم‌های تغییردهنده آمینوگلیکوزید است که توسط پلاسمید کدگذاری می‌شوند. آن دسته از باکتری‌های گرم منفی که به جنتامایسین مقاوم هستند، معمولاً به آمیکاسین حساس خواهند بود، زیرا آمیکاسین در برابر فعالیت آنزیم‌های تغییردهنده بسیار مقاوم‌تر است. آنزیم آنتروکوکی که جنتامایسین را تغییر می‌دهد، یک آنزیم دو کاره است که آمیکاسین، نتیلماسین، و توبرامایسین را نیز تغییر می‌دهد، اما بر استرپتومایسین بی‌تأثیر است؛ استرپتومایسین توسط آنزیم متفاوتی تغییر می‌کند. علت این که بعضی آنتروکوک‌های مقاوم به جنتامایسین، به استرپتومایسین حساس هستند، همین موضوع می‌باشد.

کاربردهای بالینی

الف) تجویز عضلانی یا داخل وریدی

جنتامایسین به طور عمده در عفونت‌های شدیدی به کار برده می‌شود که عامل ایجاد آنها، آن دسته از باکتری‌های گرم منفی باشند که احتمالاً به سایر داروها مقاومند، به خصوص: *پسودوموناآئروژینوزا، گونه آنتروباکتر، سراتیا مارسسنس، گونه پروتئوس، گونه آسینتوباکتر و گونه کلبسیلا*. این دارو معمولاً به همراه یک داروی

دیگر تجویز می‌شود، زیرا یک آمینوگلیکوزید به تنهایی در عفونت‌های خارج از دستگاه ادراری ممکن است مؤثر نباشد. همچنین نباید آمینوگلیکوزیدها را به تنهایی در درمان پنومونی استفاده کرد، زیرا نفوذ به بافت عفونی ریه پایین است و شرایط موضعی شامل pH پایین و فشار اکسیژن کم، فعالیت دارو را کاهش می‌دهند. جنتامایسین به طور مرسوم در سه دوز مساوی (۵–۷mg/kg/d) به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود، اما تجویز یک بار در روز آن نیز بر علیه برخی ارگانیسم‌ها همان‌قدر مؤثر است و با عوارض کمتری همراه است (به مطالب پیشین مراجعه کنید).

جنتامایسین همراه با یک آنتی‌بیوتیک فعال علیه دیواره سلولی در درمان اندوکاردیت ناشی از باکتری‌های گرم مثبت (استرپتوکوک، استافیلوکوک‌ها و انتروکوک‌ها) به کار می‌رود.

ب) تجویز موضعی و چشمی

کرم‌ها، پمادها، و محلول‌های حاوی سولفات جنتامایسین ۰/۱ تا ۰/۳٪، برای درمان ضایعات پوستی، زخم‌ها، یا سوختگی‌های عفونی و برای پیش‌گیری از عفونت کاتترهای داخل وریدی به کار رفته‌اند. اثر داروهای موضعی در درمان این موارد نامعلوم است. جنتامایسین موضعی در اثر اگزودای چرکی تا حدی غیرفعال می‌شود. برای درمان عفونت‌های چشمی مشخصی می‌توان ۱۰ میلی‌گرم جنتامایسین را داخل چشم تزریق کرد.

پ) تجویز داخل تکا

منتژیت در اثر باکتری‌های گرم منفی با استفاده از تزریق سولفات جنتامایسین در داخل تکا به میزان ۱–۱۰mg/d درمان شده است. با این حال، جنتامایسین چه به صورت داخل تکا چه به صورت داخل بطنی در نوزادان مبتلا به منتژیت، سودمند نبود و جنتامایسین درون بطنی سمی بود که این مسأله، مفید بودن این شکل از درمان را زیر سؤال می‌برد. علاوه بر آن، در دسترس بودن سفالوسپورین‌های نسل سوم برای درمان منتژیت گرم منفی، این درمان را در اکثر موارد به طور کامل از دور خارج کرده است. این دارو در موارد منتژیت مقاوم به درمان یا آلرژی شدید به بتالاکتام استفاده می‌شود.

واکنش‌های نامطلوب

سمیت کلیوی، به طور معمول پس از قطع دارو برگشت‌پذیر است. این عارضه در ۵ تا ۲۵٪ بیمارانی که دارو را به مدت بیش از ۳ تا ۵ روز دریافت می‌کنند، بروز می‌کند. در موارد سمیت کلیوی، - به عنوان کمترین اقدام باید دوز دارو تعدیل شود و باید به سرعت ضرورت استفاده از این دارو را بازنگری کرد به خصوص اگر یک داروی جایگزین با میزان سمیت کمتر وجود داشته باشد. اندازه‌گیری سطح سرمی جنتامایسین ضروری است. سمیت گوش که تمایل به برگشت‌ناپذیر بودن دارد، به طور عمده خود را به صورت اختلال کارکرد دهلیزی نشان می‌دهد. از دست دادن شنوایی نیز می‌تواند اتفاق بیفتد. میزان بروز سمیت گوش ۱ تا ۵٪ بیمارانی است که این دارو را به مدت بیش از ۵ روز دریافت می‌کنند؛ این عارضه تا حدی به دلیل ژنتیکی و در اثر وقوع جهش‌های نقطه‌ای در DNA میتوکندری رخ می‌دهد. واکنش‌های افزایش حساسیتی به جنتامایسین ناشایع هستند.

توبرامایسین

این آمینوگلیکوزید (شکل ۲–۴۵) طیف ضد باکتریایی مشابه جنتامایسین دارد. مقاومت متقاطع اگرچه تا حدودی بین جنتامایسین و توبرامایسین وجود دارد، اما وقوع آن برای هر سویه خاص غیرقابل پیش‌بینی است. بنابراین انجام تست‌های آزمایشگاهی مجزا از نظر حساسیت باکتری ضروری است.

الف) تجویز داخل عضلانی یا داخل وریدی

ویژگی‌های فارماکوکینتیک توبرامایسین در عمل مشابه جنتامایسین است. دوز روزانه توبرامایسین ۵–۷mg/kg به صورت عضلانی یا داخل وریدی است که به طور مرسوم در سه دوز منقسم مساوی هر ۸ ساعت تجویز می‌شود. البته امروزه اغلب به صورت دوز منفرد روزانه تجویز می‌شود. پایش سطح خونی در صورت نارسایی کلیه، یک راهنمای اساسی برای دوزبندی مناسب است.

توبرامایسین تا حدودی همان طیف ضد باکتریایی جنتامایسین را با چند استثناء داراست. جنتامایسین بر علیه *سراتیا مارسسنس* کمی فعال‌تر است، در حالی که توبرامایسین بر علیه *پسودوموناآئروژینوزا* فعال‌تر است. *انتروکوک فکالیس* به هر دو داروی جنتامایسین و توبرامایسین حساس است، اما *انترکوک فیسیوم* نسبت به توبرامایسین مقاوم است. غیر از این موارد، جنتامایسین و توبرامایسین را می‌توان به جای یکدیگر در بالین استفاده کرد.

مثل سایر آمینوگلیکوزیدها، توبرامایسین نیز دارای سمیت گوشی و کلیوی است. سمیت کلیوی توبرامایسین ممکن است اندکی کمتر از جنتامایسین باشد.

ب) تجویز استنشاقی و چشمی

توبرامایسین به شکل محلول استنشاقی (۳۰۰mg در ۵mL) برای درمان عفونت *پسودوموناآئروژینوزا* دستگاه تنفسی تحتانی که بیماری فیبروز کیستیک را عارضه‌دار کرده‌اند در دسترس می‌باشد. این دارو صرف‌نظر از سن یا وزن بیمار به شکل دوز ۳۰۰mg دو بار در روز در چرخه‌های تکراری ۲۸ روز درمان و ۲۸ روز استراحت

تجویز می‌شود. غلظت سرمی ۱ ساعت بعد از استنشاق، به طور متوسط ۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر است؛ در نتیجه سمیت کلیوی و گوشی نادر است. اگر بیمار سابقه اختلالات کلیوی، دهلیزی، یا شنوایی داشته باشد، تجویز توبرامایسین باید با احتیاط صورت گیرد. توبرامایسین به صورت پماد و قطره‌های چشمی ۰/۳٪ برای درمان عفونت‌های سطحی چشم نیز در دسترس است. این ترکیبات حداقل جذب سیستمیک را دارند و بعید است که عوارض جانبی سیستمیک داشته باشند.

آمیکاسین

آمیکاسین یک مشتق نیمه صناعی کانامایسین است؛ آمیکاسین کمتر از مولکول مادر سمی است (شکل ۲-۴۵). آمیکاسین در برابر بسیاری از آنزیم‌هایی که جنتامایسین و توبرامایسین را غیرفعال می‌کنند، مقاوم است و بنابراین می‌تواند علیه بعضی میکروارگانیسم‌هایی که به این دو داروی اخیر مقاوم هستند، به کار رود. بسیاری از باکتری‌های گرم منفی از جمله بسیاری از سویه‌های *پروتئوس*، *پسودوموناس*، *انتروباکتر*، و *سراتیا* در آزمایشگاه با ۲۰-۱µg/mL آمیکاسین مهار می‌شوند. پس از تزریق ۵۰۰mg آمیکاسین هر ۱۲ ساعت (۱۵mg/kg/d) به صورت عضلانی، حداکثر سطح دارو در سرم، ۳۰-۱۰mcg/mL خواهد بود.

سویه‌های مقاوم به چند دارو از *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* شامل سویه‌های مقاوم به استرپتومایسین معمولاً به آمیکاسین حساس هستند. سویه‌های مقاوم به کانامایسین ممکن است مقاومت متقاطع به آمیکاسین داشته باشند. دوز آمیکاسین برای توبرکلوز، ۱۵mg/kg/d-۱۰ به صورت تزریق یک بار در روز یا دو تا سه بار در هفته است و همیشه با داروهای دیگری همراه خواهد بود که میکروب به دست آمده به آنها حساس است.

مانند همه آمینوگلیکوزیدها، آمیکاسین نیز دارای سمیت کلیوی و گوشی است (به خصوص برای قسمت شنوایی عصب هشتم). غلظت سرمی باید پایش شود. حداکثر غلظت سرمی هدف برای یک رژیم دارویی ۱۲ ساعته، ۴۰-۲۰mcg/mL است و غلظت حداقل باید بین ۸-۴mcg/mL نگه داشته شود.

نتیلمایسین

این دارو ویژگی‌های مشترک زیادی با جنتامایسین و توبرامایسین دارد. با این حال، افزوده شدن یک گروه اتیل به موقعیت ۱- آمینو در حلقه ۲- دزوکسی استرپتامین (حلقه II، شکل ۲-۴۵)، از نظر فضایی[1] مولکول نتیلمایسین را از تخریب آنزیمی در موقعیت‌های ۳- آمینو (حلقه II) و ۲- هیدروکسیل (حلقه III) محافظت می‌کند. در نتیجه، نتیلمایسین ممکن است در برابر برخی از باکتری‌های مقاوم به جنتامایسین و توبرامایسین، فعال باشد.

دوز (۷mg/kg/d-۵) و راه‌های تجویز دارو، مانند جنتامایسین است. این دارو از نظر درمانی بسیار قابل معاوضه با جنتامایسین یا توبرامایسین است، ولی دیگر در ایالات متحده در دسترس نیست.

1. Sterically (مترجم: مربوط به آرایش فضایی اتم‌ها)

کانامایسین، نئومایسین و پارومومایسین[2]

نئومایسین، **کانامایسین** و **پارومومایسین** ویژگی‌های فارماکولوژیک مشابهی دارند.

فعالیت ضد میکروبی و مقاومت

داروهای گروه نئومایسین بر علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی و برخی مایکوباکتری‌ها فعال هستند. *پسودوموناآئروژینوزا* و استرپتوکوک در کل مقاومند. مکانیسم‌های فعالیت ضد باکتریایی و مقاومت مشابه سایر آمینوگلیکوزیدها هستند. کاربرد گسترده این داروها برای آماده‌سازی روده به منظور جراحی اختیاری[3] منجر به گزینش ارگانیسم‌های مقاوم و برخی موارد اپیدمی ناگهانی آنتروکولیت در بیمارستان‌ها شده است. میان کانامایسین و نئومایسین، مقاومت متقاطع کامل وجود دارد که می‌تواند منجر به مقاومت متقاطع با آمیکاسین شود.

فارماکوکینتیک

مثل همه‌ی آمینوگلیکوزیدها، داروهای گروه نئومایسین جذب ضعیفی از دستگاه گوارش دارند. پس از تجویز خوراکی، فلور روده‌ای سرکوب یا تعدیل می‌شود و دارو در مدفوع دفع می‌شود. دفع هر مقدار از دارو که جذب شود به طور عمده از طریق پالایش گلومرولی به درون ادرار دفع می‌شود.

کاربرد بالینی

کاربرد نئومایسین در حال حاضر به مصرف موضعی و خوراکی محدود شده است. نئومایسین برای کاربرد تزریقی بیش از حد سمی است و در مقایسه با سایر آمینوگلیکوزیدها میزان مقاومت بالاتری دارد. استفاده از کانامایسین محدود به درمان سل مقاوم به چند دارو است اگرچه، داروهای دیگر مثل آمیکاسین ممکن است ارجح باشند. مطالعات نشان داده که پارومومایسین تزریقی علیه لشمانیاز احشایی مؤثر است (فصل ۵۲) و این عفونت خطرناک ممکن است یک کاربرد مهم و جدید این دارو باشد. از پارومومایسین می‌توان در درمان عفونت روده‌ای ناشی از *آنتاموباهیستولیتیکا* استفاده کرد و

2. elective
3. paromomycin

این دارو گاهی برای درمان عفونت‌های روده‌ای ناشی از سایر انگل‌ها نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

الف) تجویز موضعی

محلول‌های حاوی ۱-۵mg/mL نئومایسین روی سطوح عفونی به کار می‌روند یا درون مفاصل، حفره جنبی، فضاهای بافتی، یا حفره‌های آبسه که عفونت وجود دارد تزریق می‌شوند. مقدار تام دارو که از این طریق داده می‌شود، باید محدود به ۱۵mg/kg/d باشد، زیرا در دوزهای بیش‌تر، ممکن است مقداری از دارو که برای تولید سمیت سیستمیک کافی است، جذب شود. این که آیا کاربرد موضعی برای عفونت فعال، چیزی به درمان سیستمیک مناسب می‌افزاید، مورد سؤال است. پمادها را که اغلب به صورت ترکیب نئومایسین – پلی‌میکسین – باسیتراسین ساخته می‌شوند، می‌توان بر روی ضایعات پوستی عفونی یا درون سوراخ‌های بینی برای سرکوب استافیلوکوک‌ها به کار برد اما این پمادها در کل فاقد کارآیی هستند.

ب) تجویز خوراکی

در هنگام آماده‌سازی برای جراحی اختیاری روده، ۱ گرم نئومایسین خوراکی هر ۶ تا ۸ ساعت به مدت ۱ تا ۲ روز اغلب به همراه 1g اریترومایسین پایه تجویز می‌شود. این داروها فلور هوازی روده را کاهش می‌دهند و اثر ناچیزی بر بی‌هوازی‌ها دارند. در انسفالوپاتی کبدی، فلور کلی فرم را می‌توان با تجویز 1g هر ۶ تا ۸ ساعت به همراه کاهش دریافت پروتئین، سرکوب کرد و به این ترتیب تولید آمونیوم را کاهش داد: امروه تا حد زیادی از لاکتولوز و سایر داروها که سمیت کمتری دارند به جای نئومایسین در درمان انسفالوپاتی کبدی استفاده می‌شود. کاربرد پارومومایسین در درمان عفونت‌های پروتوزوآیی در فصل ۵۲ شرح داده شده است.

پ) تجویز داخل عضلانی و داخل وریدی

دوز استاندارد کانامایسین در تجویز داخل وریدی 15mg/kg/day به صورت دو یا سه دوز منقسم می‌باشد در حالی که در درمان سل معمولاً 15mg/kg به صورت داخل عضلانی و دوز منفرد تجویز می‌شود. در تجویز تک‌دوز روزانه، اوج غلظت کانامایسین معمولاً بین ۳۵ و ۴۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر است در حالی که حداقل غلظت آن غیرقابل اندازه‌گیری است.

واکنش‌های نامطلوب

همه اعضای گروه نئومایسین سمیت کلیوی و سمیت گوش قابل توجهی دارند. کارکرد شنوایی بیش از کارکرد دهلیزی درگیر می‌شود. ناشنوایی، به خصوص در بزرگسالان مبتلا به اختلال کارکرد کلیه و موارد بالابودن میزان دارو به مدت طولانی، اتفاق افتاده است.

جذب ناگهانی کانامایسین پس از جراحی از حفره صفاقی (3-5g)، منجر به انسداد عصبی – عضلانی شبه کورار و وقفه تنفسی شده است. گلوکونات کلسیم و نئوستیگمین می‌توانند به عنوان پادزهر (antidote) عمل کنند.

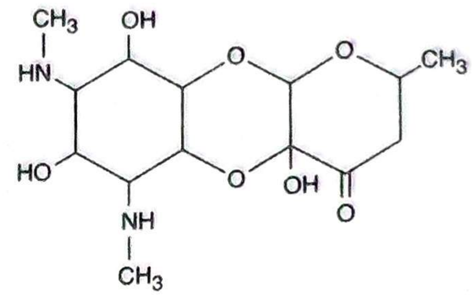
اگرچه افزایش حساسیت شایع نیست. استفاده‌ی طولانی‌مدت از پمادهای حاوی نئومایسین بر روی پوست و چشم‌ها، باعث واکنش‌های آلرژیک شدید شده است.

پلازومایسین

پلازومایسین، آمینوگلیکوزید جدیدی است که در حال پیشرفت می‌باشد و انتظار می‌رود که سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) در سال ۲۰۱۷ آن را مورد بررسی قرار دهد. این دارو در فاز II تحقیقات بالینی برای درمان عفونت‌های دستگاه ادراری مطالعه شده است و فاز III تحقیقات بالینی در درمان انتروباکتریاسه مقاوم به کاربامازیین در حال انجام است. این دارو مولکول صناعی مشتق از سیزومایسین است که آمینوگلیکوزیدی است که دیگر در دسترس نمی‌باشد. تغییرات ساختمانی مختلف ترکیبی ایجاد کرده است که حساسیت کمتر نسبت به بیش‌تر آنزیم‌های تغییردهنده‌ی آمینوگلیکوزیدها دارد، بنابراین بر علیه پاتوژن‌های مقاوم به آمینوگلیکوزید فعالیتش را حفظ می‌کند. به نظر می‌رسد فعالیت آزمایشگاهی مشابهی بر علیه انتروباکتریاسه دارد و در باسیل‌های گرم منفی غیرتخمیری (مثل *پسودوموناآئروژینوزا*) در مقایسه با جنتامایسین، توبرامایسین و آمیکاسین، MICs آن ۴-۲ برابر کمتر است. این دارو در درمان استافیلوک‌ها فعالیت مشابه جنتامایسین دارد. با دوز 15mg/kg به میانه‌ی حداکثر اثر خود به میزان 113mcg/mL و حداقل غلظت 0/43mcg/mL می‌رسد. نیمه عمر دارو حدود ۴ ساعت است و به صورت دوز منفرد روزانه تحت مطالعه قرار می‌گیرد. به دلیل تجربه بالینی محدود، معلوم نیست که آیا ویژگی‌های سمیت دارو مشابه سایر آمینوگلیکوزیدهاست یا خیر؛ اما سمیت کلیوی و گوشی از آن در تحقیقات اخیر مشاهده نشده است.

■ اسپکتینومایسین

اسپکتینومایسین (spectinomycin) یک آنتی‌بیوتیک آمینوسیکلیتول (aminocyclitol) است که از نظر ساختمانی با آمینوگلیکوزیدها ارتباط دارد. اسپکتینومایسین فاقد قندهای آمینو و پیوندهای گلیکوزیدی است.



Spectinomycin

اسپکتینومایسین در آزمایشگاه علیه بسیاری از ارگانیسم‌های گرم مثبت و گرم منفی فعال است. با این حال، این دارو تقریباً به طور انحصاری به عنوان درمان جایگزین گنوره در بیمارانی به کار می‌رود که به پنی‌سیلین آلرژی دارند یا گنوره‌ی مقاوم به درمان دارند. بخش عمده‌ای از گونوکوک‌های جدا شده، با کاربرد ۶mcg/mL از اسپکتینومایسین مهار می‌شوند. ولی مقاومت متقاطع با سایر داروهایی که در گنوره استفاده می‌شوند، وجود ندارند. سویه‌هایی از گنوکوک ممکن است در برابر اسپکتینومایسین مقاوم باشند، قابل توجه است که این دارو برای درمان عفونت‌های گنوکوکال حلقی به دنبال میزان بالای شکست درمان توصیه نمی‌شود علی‌رغم آن‌که از نظر آزمایشگاهی مناسب است. اسپکتینومایسین پس از تزریق عضلانی به سرعت جذب می‌شود. رژیم استاندارد یک دوز منفرد ۲-۴gr/d (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در بچه‌ها) تجویز می‌شود. درد در محل تزریق و گاهی تب و تهوع وجود دارد. سمیت کلیوی و کم‌خونی به ندرت مشاهده شده‌اند. این دارو دیگر در ایالات متحده مصرف نمی‌شود اما ممکن است در سایر نقاط وجود داشته باشد.

خلاصه: آمینوگلیکوزیدها

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
آمینوگلیکوزیدها و اسپکتینومایسین				
• جنتامایسین	با اتصال به زیرواحد 30S ریبوزوم، از ساخت پروتئین در باکتری جلوگیری می‌کند.	فعالیت باکتری‌کشی علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر. اگر همزمان با بتالاکتام‌ها یا وانکومایسین تجویز شود، اثرات هم‌افزا علیه باکتری‌های گرم مثبت دارد. کشتن وابسته به غلظت و تأثیر قابل توجه پساآنتی‌بیوتیکی دارد.	سپسیس ناشی از باکتری‌های گرم منفی هوازی. فعالیت هم‌افزا در آندوکاردیت ناشی از استرپتوکوک‌ها، استافیلوکوک‌ها و آنتروکوک ها	داخل وریدی. پاکسازی کلیوی (نیمه عمر ۲/۵ ساعت). دوزبندی معمول ۱/۳-۱/۷mg/kg هر ۸ ساعت با هدف دست‌یابی به حداکثر سطح پلاسمایی ۵-۸mcg/mL. حداقل سطح < ۲mcg/mL. در دوزبندی یک بار در روز ۵-۷mg/kg ممکن است همان تأثیر و شاید با سمیت کمتر نسبت به دوزبندی معمول داشته باشد. سمیت: سمیت کلیوی (برگشت‌پذیر)، سمیت گوش (برگشت‌ناپذیر)، بلوک عصبی – عضلانی

- *توبرامایسین: داخل وریدی؛ فعالیت بیش‌تر از جنتامایسین علیه پسودوموناً؛ به نظر می‌رسد سمیت کلیوی کمتری دارد.*
- *آمیکاسین: داخل وریدی؛ مقاومت در برابر بسیاری از آنزیم‌هایی که جنتامایسین و توبرامایسین را غیرفعال می‌کنند؛ دوزهای بالاتر و حداکثر سطح پلاسمایی و حداقل سطح هدف بیش‌تر نسبت به جنتامایسین و توبرامایسین*
- *استرپتومایسین: داخل عضلانی؛ مقاومت گسترده کاربرد آن را برای برخی اندیکاسیون‌ها نظیر توبرکلوز و آندوکاردیت انتروکوکی محدود می‌سازد.*
- *نئومایسین: خوراکی یا موضعی؛ فراهمی زیستی ضعیف؛ قبل از جراحی روده برای کاهش فلور هوازی تجویز می‌شود.*
- *اسپکتینومایسین: داخل عضلانی؛ تنها در درمان عفونت‌های گونوکوکی مقاوم به آنتی‌بیوتیک یا عفونت‌های گونوکوکی در بیماران آلرژیک به پنی‌سیلین به کار می‌رود. در ایالات متحده در دسترس نیست.*

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Amikacin	Generic, Amikin
Gentamicin	Generic
Kanamycin	Generic, Kantrex
Neomycin	Generic, Mycifradin
Paromomycin	Generic, Humatin
Streptomycin	Generic
Tobramycin	Generic, Nebcin

منابع

Baddour L et al: Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. Circulation 2015;132:1435.

Busse H-J, Wöstmann C, Bakker EP: The bactericidal action of streptomycin: Membrane permeabilization caused by the insertion of mistranslated proteins into the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli* and subsequent caging of the antibiotic inside the cells due to degradation of these proteins. J Gen Microbiol 1992;138:551.

Cheer SM, Waugh J, Noble S: Inhaled tobramycin (TOBI): A review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. Drugs 2003;63:2501.

Freeman CD et al: Once-daily dosing of aminoglycosides: Review and recommendations for clinical practice. J Antimicrob Chemother 1997;39:677.

Jackson J et al: Aminoglycosides: How should we use them in the 21st century? Curr Opin Infect Dis 2013;26:516.

Le T, Bayer AS: Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. Clin Infect Dis 2003;36:615.

Olsen KM et al: Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. Crit Care Med 2004;32:1678.

Paul M et al: Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jun 29;6:CD003038.

Peña C et al: Effect of adequate single-drug versus combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. Clin Infect Dis 2013;57:208.

Poole K: Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:479.

Zhanel G et al: Comparison of the next generation aminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin, and amikacin. Expert Rev Anti Infect Ther 2012;10:459.

پاسخ مطالعه‌ی موردی

بیمار عملکرد طبیعی کلیوی دارد و می‌تواند دارو را یک بار در روز دریافت کند. توبرامایسین به صورت یک تزریق منفرد در روز با دوز ۴۹۰mg–۳۵۰ (۵–۷mg/kg) می‌تواند تجویز گردد. سطح سرمی بین ۱/۵ تا ۶mcg/mL، ۸ ساعت پس از انفوزیون اندازه‌گیری می‌شود و با سطح حداقل مناسب مرتبط است. در روش معمول می‌توان دوز تام روزانه را تقسیم کرد و هر ۸ ساعت تجویز نمود. در این روش، باید غلظت‌های حداکثر و حداقل را پایش کرد و هدف باید رسیدن به غلظت حداکثر ۵–۱۰mcg/mL و غلظت حداقل < ۲mcg/mL باشد.

فصل

۴۶

سولفونامیدها، تری‌متوپریم و کینولون‌ها

Camille E. Beauduy, PharmD, & Lisa G. Winston, MD*

مطالعهٔ موردی

یک زن ۵۹ ساله به دلیل دفع ادرار مکرر و دردناک از ۴ روز پیش به یک کلینیک اورژانس مراجعه کرده است. بیمار تب، لرز و درد پهلو را از ۲ روز پیش ذکر می‌کند. در معاینه، بیمار تب دارد (۳۸/۵ درجه سلسیوس [۱۰۱/۳°F])، ولی از سایر لحاظ پایدار است و به تهوع یا استفراغ دچار نیست. در آزمایش ادرار نواری، لکوسیت استراز تأیید می‌شود. هم‌چنین پزشک آزمایش و کشت ادرار را درخواست می‌کند. بیمار در طی یک سال اخیر، سه بار به عفونت دستگاه ادراری دچار شده است. هر یک از این عفونت‌ها بدون عارضه بوده، به تجویز تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول پاسخ داده، و به سرعت بهبود یافته است. بیمار همزمان به استئوپروز مبتلا است و مکمل روزانه کلسیم مصرف می‌کند، پزشک تصمیم می‌گیرد که رژیم آنتی‌بیوتیک خوراکی را برای عفونت ادراری عارضه‌دار آغاز کند و بیمار را تحت‌نظر بگیرد. با توجه به این شرح حال، انتخاب تجربی و منطقی آنتی‌بیوتیک کدام است؟ با توجه به انتخاب آنتی‌بیوتیک، آیا احتمال تداخل دارویی وجود دارد؟

کانال تلگرام Telegram:@khu_medical

■ داروهای ضد فولات

سولفونامیدها

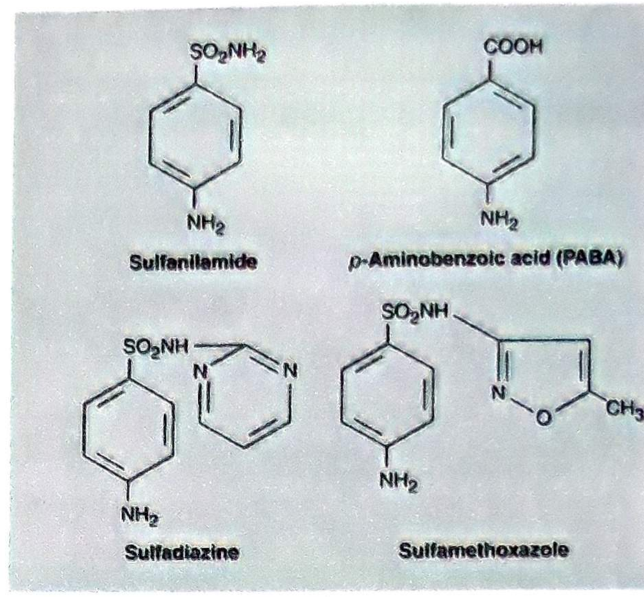
ساختمان شیمیایی

فرمول پایه سولفونامیدها و شباهت ساختمانی آنها به اسید پاراآمینوبنزوئیک (PABA)، در شکل ۱–۴۶ نشان داده شده است. سولفونامیدها که ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی، فارماکولوژیک و ضد باکتریایی گوناگونی دارند، با اتصال استخلاف‌هایی به گروه آمیدی ($-SO_2-NH-R$) یا گروه آمینی ($-NH_2$) هسته سولفونیل آمید، تولید می‌شوند. سولفونامیدها در pH قلیایی بسیار بیش از pH اسیدی، محلول هستند. اکثر آنها را می‌توان به صورت نمک‌های سدیمی تهیه کرد که برای تجویز داخل وریدی به کار می‌روند.

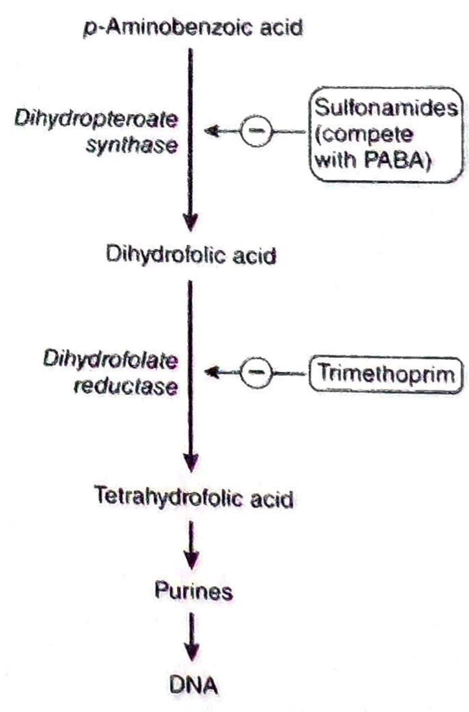
مکانیسم عمل و فعالیت ضد میکروبی

میکروارگانیسم‌های حساس به سولفونامیدها برخلاف پستانداران قادر به استفاده از فولات برون‌زاد نیستند و باید آن را از PABA بسازند. بنابراین این مسیر (شکل ۲–۴۶) برای تولید پورین‌ها و اسیدهای نوکلئیک ضروری محسوب می‌شود. سولفونامیدها، آنالوگ‌های ساختمانی PABA هستند که دی‌هیدروپتروات سنتاز و تولید فولات را مهار می‌کنند. سولفونامیدها هر دو نوع باکتری‌های گرم مثبت مثل *گونه‌های استافیلوکوک* و گرم منفی روده‌ای نظیر اشریشیاکلی، کلبسیلا پنومونیه، سالمونلا، شیگلا و گونه آنتروباکتر مهار می‌شوند. گونه نوکاردیا، کلامیدیا تراکوماتیس و برخی از تک‌یاخته‌ها را مهار می‌کنند. جالب توجه این است که سولفونامیدها، ریکتزیاها را مهار نمی‌کنند بلکه در حقیقت رشد آنها را تحریک می‌کنند. فعالیت علیه بی‌هوازی‌ها ناچیز است. *پسودوموناآئروژینوزا* به طور درون‌زاد نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سولفونامیدی مقاوم است.

تجویز همزمان یک مهارکننده‌ی دی‌هیدروفولات ردوکتاز (تری‌متوپریم یا پیریمتامین) با یک سولفونامید، فعالیت هم‌افزا (سینرژیسم) را ایجاد می‌کند، زیرا ساخت فولات را به شکل متوالی مهار می‌نماید (شکل ۲–۴۶).



شکل ۱-۴۶. ساختمان برخی سولفونامیدها و اسید پاراآمینوبنزوئیک.



شکل ۲-۴۶. عملکرد سولفونامیدها و تری‌متوپریم.

مقاومت

برخی باکتری‌ها آنزیم‌های لازم برای ساخت فولات از PABA را ندارند و مانند پستانداران به منابع درونزاد فولات وابسته هستند؛ در نتیجه، آنها به سولفونامیدها حساس نمی‌باشند. مقاومت به سولفونامیدها ممکن است در نتیجه جهش‌هایی پدید آید که باعث این رویدادها می‌شوند: ۱) تولید بیش از حد PABA، ۲) تولید یک آنزیم سازنده اسیدفولیک که میل ترکیبی اندکی با سولفونامیدها دارد یا ۳) اختلال در نفوذپذیری به سولفونامید. دی‌هیدروپتروات سنتاز با میل ترکیبی کم برای سولفونامید، اغلب روی پلاسمیدی رمزگذاری می‌گردد که قابل انتقال است و می‌تواند به سرعت و به طور گسترده، منتشر شود. ارگانیسم‌های جهش‌یافته دارای دی‌هیدروپتروات سنتاز مقاوم به سولفونامید همچنین می‌توانند در اثر فشار گزینشی، به وجود آیند.

فارماکوکینتیک

سولفونامیدها را می‌توان در سه گروه اصلی تقسیم‌بندی کرد: (۱) خوراکی، قابل جذب؛ (۲) خوراکی، غیرقابل جذب و (۳) موضعی. اینها از معده و روده‌ی کوچک جذب می‌شوند و به مقدار زیاد در بافت‌ها و مایعات بدن (از جمله دستگاه عصبی مرکزی و مایع مغزی – نخاعی)، جفت، و جنین توزیع می‌شوند. میزان اتصال آنها به پروتئین از ۲۰٪ تا بیش از ۹۰٪ متغیر است. غلظت‌های درمانی در محدوده ۱۰۰-۴۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر خون هستند. حداکثر سطح خونی در کل ۶-۲ ساعت پس از مصرف خوراکی ایجاد می‌شود.

بخشی از داروی جذب شده، در کبد استیله یا گلوکورونیده می‌شود. سپس سولفونامیدها و متابولیت‌های غیرفعال آنها به درون ادرار دفع می‌شوند که به طور عمده از طریق پالایش گلومرولی صورت می‌گیرد. در نارسایی قابل توجه کلیه، دوز سولفونامید باید کاسته شود.

کاربرد بالینی

رایج نیست که سولفونامیدها به عنوان یک داروی منفرد به کار روند. بسیاری از سویه‌های گونه‌هایی که قبلاً حساس بودند از جمله مننگوکوک‌ها، پنوموکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها، استافیلوکوک‌ها، و گونوکوک‌ها اکنون مقاوم هستند. ترکیب ثابت دارویی تریمتوپریم – سولفامتوکسازول داروی انتخابی در عفونت‌هایی نظیر پنوموسیستیس جیرووتی (پیش از این پنوموسیستیس کارینی)، پنومونی، توکسوپلاسموز، نوکاردیوز محسوب می‌شود.

الف) داروهای خوراکی قابل جذب

سولفامتوکسازول داروی قابل جذبی است که معمولاً استفاده می‌شود، اما در ایالات متحده، تنها به صورت ترکیبی با دوز ثابت به نام **تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول** موجود است. دوز معمول و اندیکاسیون‌های آن در ادامه بحث شده است.

سولفادیازین در ترکیب با پیریمتامین، داروی خط اول برای درمان توکسوپلاسموز حاد را تشکیل می‌دهد. ترکیب سولفادیازین با پیریمتامین یک مهارکننده‌ی قوی دهیدروفولات ردوکتاز است که

خاصیت هم‌افزایی دارد زیرا این داروها مراحل متوالی را در مسیر ساخت فولات مهار می‌کنند (شکل ۲-۴۶). اما، از سال ۲۰۱۵، در مورد تولید، تهیه و قیمت پریمتامین در ایالات متحده بحث وجود دارد. در بعضی موارد، پزشکان داروی ترکیبی را از داروخانه‌های تخصصی دریافت می‌کنند و یا به صورت داروی جایگزین مثل تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول نسخه می‌کنند. **سولفادوکسین** یک سولفانامید طولانی‌اثر است که به همراه پریمتامین به صورت یک دارو به نام **Fansidar** در دسترس است. این دارو دیگر از نظر تجاری در ایالات متحده موجود نیست اما ممکن است در سایر نقاط جهان به عنوان درمان خط دوم مالاریا موجود باشد (فصل ۵۲).

ب) داروهای خوراکی غیرقابل جذب

سولفاسالازین (سالیسیل آزوسولفاپیریدین) به طور گسترده در کولیت اولسراتیو، انتریت، و دیگر بیماری‌های التهابی روده به کار می‌رود (فصل ۶۲ را ببینید).

پ) داروهای موضعی

پماد یا محلول چشمی **سولفاستامید** سدیم، درمان مؤثری برای کونژونکتیویت باکتریایی و داروی کمکی برای درمان تراخم است. **مافنید استات** سولفونامید دیگری است که به طور موضعی مصرف می‌شود ولی می‌تواند از محل سوختگی جذب شود. این دارو و متابولیت عمده آن کربنیک آنهیدراز را مهار می‌کنند و می‌توانند باعث اسیدوز متابولیک شوند؛ عارضه‌ای که کاربرد دارو را محدود می‌کند. **سولفادیازین نقره** یک سولفونامید موضعی است که سمیت کمتری دارد و برای پیش‌گیری از عفونت زخم سوختگی بر مافنید ترجیح داده می‌شود.

واکنش‌های نامطلوب

از گذشته همه‌ی داروهای حاوی مشتقات سولفونامید از جمله سولفاهای ضد میکروبی، دیورتیک‌ها، دیازوکسایدها و سولفونیل اوره‌های پایین‌آورنده قند خون، آلرژن متقاطع محسوب می‌شدند. با این حال مدارک جدید مطرح‌کننده‌ی آن است که واکنش متقاطع امری ناشایع است و بیمارانی که نسبت به سولفونامیدهای غیرآنتی‌بیوتیکی آلرژی دارند ممکن است بتوانند بدون خطر از آنتی‌بیوتیک‌های سولفونامیدی استفاده کنند. شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از: تب، بثورات پوستی، درماتیت پوسته‌دهنده، حساسیت به نور، کهیر، تهوع، استفراغ، اسهال، و مشکلات مربوط به دستگاه ادراری (به مباحث پیش رو مراجعه کنید). سندرم استیونس - جانسون اگرچه به نسبت ناشایع است (به بیان دیگر کمتر از ۱٪ دوره‌های درمانی) اما یک نوع به ویژه جدی و بالقوه کشنده از بثورات پوستی و غشاهای مخاطی است که ناشی از مصرف سولفونامید می‌باشد. سایر عوارض نامطلوب عبارتند از: استوماتیت، کونژونکتیویت، آرتریت، اختلالات خونسازی (به مباحث پیش رو مراجعه کنید)، هپاتیت، و به ندرت پلی‌آرتریت ندوزا و سایکوز.

الف) اختلالات دستگاه ادراری

سولفونامیدها ممکن است در ادرار رسوب کنند - به ویژه در pH خنثی یا اسیدی - و به این ترتیب کریستالوری، هماچوری، یا حتی انسداد ایجاد کنند. در مورد سولفونامیدهای قابل انحلال‌تر (مثل سولفی سوکسازول)، این مشکل به ندرت وجود دارد. سولفادیازین و سولفامتوکسازول در ادرار اسیدی نسبتاً نامحلول هستند و هنگامی که با دوزهای زیاد تجویز می‌شود، به ویژه اگر دریافت مایعات کم باشد، می‌تواند باعث کریستالوری شود. کریستالوری با تجویز بی‌کربنات سدیم برای قلیایی کردن ادرار و مایعات برای افزایش جریان ادرار، درمان می‌شود. سولفونامیدها هم‌چنین در انواع مختلف نفروز و در نفریت آلرژیک دخیل دانسته شده‌اند.

ب) اختلالات خونسازی

سولفونامیدها می‌توانند باعث کم‌خونی همولیتیک یا آپلاستیک، گرانولوسیتوپنی، ترومبوسیتوپنی، یا واکنش‌های شبه لوسمی شوند. سولفونامیدها ممکن است در بیمارانی که مبتلا به کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز هستند، واکنش‌های همولیتیک را برانگیزند. سولفونامیدها هنگامی که نزدیک انتهای حاملگی مصرف شوند، احتمال خطر ابتلا به کرن‌ایکتروس را در نوزاد افزایش می‌دهند.

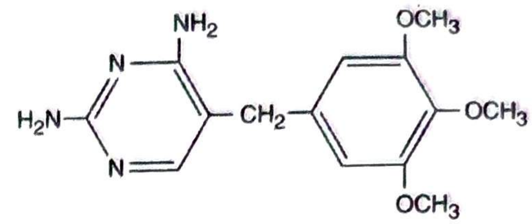
تری‌متوپریم و مخلوط تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول

مکانیسم عمل

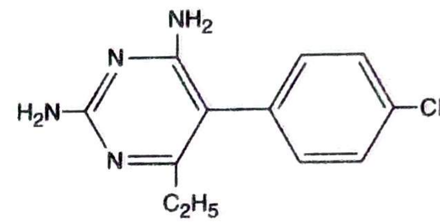
تری‌متوپریم یک تری‌متوکسی بنزیل پیریمیدین است که به طور انتخابی دی‌هیدروفولیک اسید ردوکتاز باکتری را مهار می‌کند. این آنزیم سبب تبدیل دی‌هدروفولیک اسید به تتراهیدروفولیک اسید می‌شود که یک مرحله در تولید پورین‌ها و در نهایت DNA محسوب می‌شود (شکل ۲-۴۶). تری‌متوپریم، دی‌هیدروفولیک اسید ردوکتاز پستانداران را بسیار کمتر مهار می‌کند. ترکیب تری‌متوپریم و سولفامتوکسازول اغلب در مقایسه با فعالیت باکتریوستاتیک سولفونامیدها به تنهایی، باکتری‌کش است.

مقاومت

مقاومت به تری‌متوپریم می‌تواند ناشی از کاهش نفوذپذیری سلول، اضافه تولید دی‌هیدروفولات ردوکتاز، یا تولید یک ردوکتاز



Trimethoprim



Pyrimethamine

تغییریافته که کمتر به دارو اتصال می‌یابد، باشد. مقاومت می‌تواند در اثر جهش پدیدار شود، اگرچه به طور شایع‌تر، مقاومت به دلیل تولید دی‌هیدروفولات ردوکتازهای مقاوم به تری‌متوپریم کد شده توسط پلاسمید است. این آنزیم‌های مقاوم ممکن است درون ترانسپوزون‌های (transposon) واقع بر پلاسمیدهای مزدوج‌شونده (conjugative) که محدوده وسیعی از میزبان‌ها را دارند قرار داشته باشند و این مطلب، توضیح‌دهنده انتشار سریع و گسترده مقاومت به تری‌متوپریم در بین گونه‌های متعدد باکتریایی است.

فارماکوکینتیک

تری‌متوپریم معمولاً به طور خوراکی و به تنهایی یا همراه با سولفامتوکسازول که نیمه عمر مشابهی دارد، تجویز می‌شود. تری‌متوپریم – سولفامتاکسازول را می‌توان به طور داخل وریدی نیز تجویز کرد. تری‌متوپریم به خوبی از روده جذب شده، به طور گسترده در بافت‌ها و مایعات بدن از جمله مایع مغزی – نخاعی توزیع می‌شود.

تری‌متوپریم بیش‌تر از سولفامتوکسازول در چربی حل می‌شود. بنابراین، حجم توزیع آن وسیع‌تر از سولفامتوکسازول است. زمانی که یک قسمت تری‌متوپریم با ۵ قسمت سولفامتاکسازول (نسبت به این دو در فراورده موجود) تجویز می‌شود. نسبت حداکثر غلظت‌های پلاسمایی آنها ۱/۲۰ خواهد بود که در آزمایشگاه برای اثرات این دو دارو بهینه است. در حدود ۵۰-۳۰٪ سولفونامید و ۶۰-۵۰٪ تری‌متوپریم (یا متابولیت‌های مربوط به آنها) در عرض ۲۴ ساعت از راه ادرار دفع می‌شوند. دوز دارو برای بیماران دارای کلیرانس کراتی‌نین ۱۵-۳۰mL/min، باید به نصف کاهش داده شود.

تری‌متوپریم (یک باز ضعیف) در مایع پروستاتی و مایع مهبلی که اسیدی‌تر از پلاسما هستند، غلظت بیش‌تری پیدا می‌کند. بنابراین فعالیت ضد باکتریایی تری‌متوپریم در مایع‌های پروستاتی و مهبلی، از بسیاری از داروهای ضد میکروبی دیگر بیش‌تر است.

کاربرد بالینی

الف) تری‌متوپریم خوراکی

تری‌متوپریم را می‌توان به تنهایی (۱۰۰mg دو بار در روز) در عفونت‌های حاد دستگاه ادراری تجویز کرد. بسیاری از ارگانیسم‌های اکتسابی از جامعه، به غلظت زیاد دارو که در ادرار یافت می‌شود (۲۰۰-۶۰۰mcg/mL) حساس هستند.

ب) تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول خوراکی (TIM-SMS)

ترکیب تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول درمان مؤثری برای طیف وسیعی از عفونت‌ها است: پنومونی *پنوموسیستیس جیرووسی*، عفونت‌های دستگاه ادراری، پروستاتیت، و بعضی عفونت‌های ایجاد شده توسط گونه‌های حساس *شیگلا*، *سالمونلا* و برخی عفونت‌های مایکوباکتریایی غیر توبرکلوزی. این دارو علیه اکثر سویه‌های *استافیلوکوک طلایی* S.aureus (حساس یا مقاوم به متی‌سیلین)، و علیه پاتوژن‌های دستگاه تنفسی مانند گونه‌ی *هموفیلوس*، *موراکسلا کاتارالیس* و *کلبسیلا پنومونیه* مؤثر است (اما در برابر، *مایکوپلاسما پنومونیه* مؤثر نیست). با این حال، قبل از این که این ترکیب را برای درمان تجربی عفونت‌های دستگاه ادراری فوقانی یا پنومونی به کار بریم، باید شیوع فزاینده سویه‌های *اشریشیا کلی* (تا ۳۰٪ یا بیش‌تر) و پنوموکوک‌های مقاوم به تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول را باید درنظر بگیریم. برای درمان عفونت‌های بدون عارضه‌ی پوست و بافت‌های نرم معمولاً تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول استفاده می‌شود.

یک قرص با قدرت مضاعف[1] (هر قرص حاوی ۱۶۰mg تری‌متوپریم و ۸۰۰mg سولفامتوکسازول است) که هر ۱۲ ساعت داده می‌شود، درمان مؤثری برای عفونت‌های دستگاه ادراری، پروستاتیت و عفونت‌های بدون عارضه‌ی پوست و بافت نرم و عفونت ایجاد شده با ارگانیسم‌های حساس مثل گونه‌های *شیگلا* و *سالمونلا* است. عفونت‌های استخوان و مفاصل که در اثر *استافیلوکوک طلایی* ایجاد می‌شود معمولاً با این دارو به میزان ۸-۱۰mg/kg براساس جزء تری‌متوپریم به خوبی درمان می‌شوند. یک قرص تک‌قدرتی (محتوی ۸۰mg تری‌متوپریم و ۴۰۰mg سولفامتوکسازول) که سه بار در هفته تجویز شود در پیش‌گیری از عفونت‌های راجعه‌ی دستگاه ادراری در بعضی خانم‌ها مؤثر است.

1. Double-strength

دوز دارو برای اطفالی که به دلیل شیگلوز، عفونت دستگاه ادراری، یا اوتیت مدیا درمان می‌شوند، 8mg/kg تری‌متوپریم و 40mg/kg سولفامتوکسازول هر ۱۲ ساعت است.

عفونت‌های ناشی از پنوموسیستیس جیروسی و برخی عوامل بیماری‌زای دیگر مثل *نوکادریا* یا *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* را می‌توان به صورت خوراکی یا داخل وریدی با دوزهای بالای ترکیب (تنظیم دوز براساس جزء تری‌متوپریم به میزان 20mg/kg–15 در روز) درمان کرد. در بیماران دچار سرکوب ایمنی، با یک قرص با قدرت مضاعف روزانه یا سه بار در هفته، از عفونت پنوموسیستیس عفونت جیرووسی پیش‌گیری کرد.

پ) تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول داخل وریدی

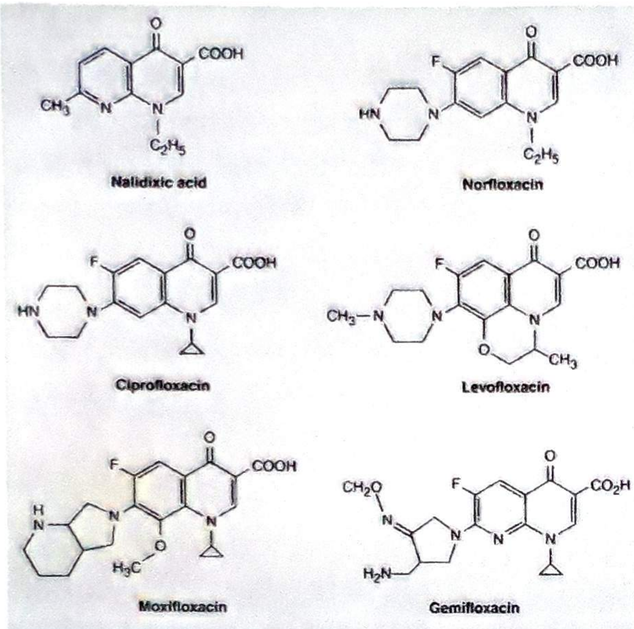
محلولی از مخلوط حاوی 80mg تری‌متوپریم به اضافه 400mg سولفامتوکسازول در 5mL را که در 125mL دکستروز ۵ درصد در آب رقیق می‌شود، می‌توان به صورت انفوزیون داخل وریدی در عرض ۶۰ تا ۹۰ دقیقه تجویز کرد. این دارو درمان انتخابی پنومونی پنوموسیستیس به نسبت شدید تا شدید است. این دارو در درمان سپسیس باکتری‌های گرم منفی استفاده می‌شده اما امروزه، فلوروکینولون‌ها و بتالاکتام‌های وسیع‌الطیف جایگزین آن شده‌اند. این درمان را می‌توان برای درمان سپسیس برخی گونه‌های مقاوم به چند دارو نظیر *آنتروباکترو سراتیا*؛ شیگلوز؛ تب تیفوئید به کار برد. در بیمارانی که نسبت به پنی‌سیلین تحمل ندارند، برای درمان عفونت‌های *لیستریایی* جدّی استفاده این دارو به عنوان درمان جایگزین ارجح است. دوز دارو در این روش، 20mg/kg/d–10 از جزء تری‌متوپریم است.

ت) سولفونامید با پیریمتامین خوراکی

پیریمتامین و سولفادیازین برای درمان توکسوپلاسموز به کار می‌روند. دوز سولفادیازین 1/5g–1، ۴ بار در روز است که پیریمتامین به صورت دوز بارگیری[1] به میزان 200mg تجویز شده و متعاقب آن به صورت تک‌دوز روزانه 75mg–50 داده می‌شود. لوکوورین که به عنوان اسیدفولینیک هم شناخته می‌شود، برای به حداقل رساندن مهار استخوان در اثر پیریمتامین با دوز خوراکی 10mg روزانه باید تجویز شود. بعضی پزشکان در صورت در دسترس نبودن پیریمتامین از تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول به عنوان درمان جایگزین استفاده می‌کنند.

در مالاریای فالسیپاروم، ترکیب پیریمتامین با سولفادوکسین (Fansidar) به کار رفته است (فصل ۵۲ را ببینید). اما امروزه دیگر در ایالات متحده در دسترس نیست.

1. Loading dose



شکل ۳-۴۶. ساختمان نالیدیکسیک اسید و بعضی فلوئوروکینولون ها

عوارض جانبی

تری‌متوپریم عوارض جانبی قابل پیش‌بینی یک داروی ضد فولات، به خصوص: کم‌خونی مگالوبلاستیک، لکوپنی و گرانولوسیتوپنی را ایجاد می‌کند. ترکیب متوپریم – سولفامتوکسازول می‌تواند باعث همه واکنش‌های ناخواسته مربوط به سولفونامیدها شود. تهوع و استفراغ، تب دارویی، واسکولیت، آسیب کلیوی و اختلالات دستگاه عصبی مرکزی نیز گاهی اتفاق می‌افتد. در بیماران مبتلا به ایدز و پنومونی پنوموسیستیس به طور ویژه‌ای فراوانی واکنش‌های ناخواسته به تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول به خصوص: تب، بثورات، لکوپنی، اسهال، افزایش آمینوترانس‌فرازهای کبدی، هیپرکالمی و هیپوناترمی بالا است. تری‌متوپریم ترشح کراتینین را در توبول کلیوی دیستال مهار می‌کند و در نتیجه سبب افزایش خفیف کراتینین سرم بدون اختلال در میزان فیلتراسیون گلومرولی می‌گردد. این اثر غیرسمی برای تشخیص سمیت کلیوی حقیقی که در اثر سولفونامیدها ایجاد می‌شود، مهم است.

■ مهارکننده‌های DNA gyrase

فلوئوروکینولون‌ها (Fluoroquinolones)

کینولون‌های مهم، آنالوگ‌های صناعی فلوئوردار نالیدیکسیک اسید هستند (شکل ۳-۴۶). این داروها بر علیه مجموعه متنوعی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مؤثر هستند.

مکانیسم عمل

کینولون‌ها ساخت DNA باکتریایی را متوقف می‌کنند و این کار از طریق مهار توپوایزومراز II باکتریایی (DNA gyrase) و توپوایزومراز IV انجام می‌دهند. مهار DNA gyrase از باز شدن حلقه‌های با پیچش مثبت DNA جلوگیری می‌کند؛ این باز شدن برای نسخه‌برداری و رونویسی طبیعی لازم است. مهار توپوایزومراز IV مانع از این می‌شود که در حین تقسیم سلولی، DNA کروموزومی که رونویسی شده است، برای ورود به سلول‌های دختر از هم تفکیک شود.

فعالیت ضد باکتری

کینولون‌های قدیمی‌تر مانند نالیدیکسیک اسید به سطح ضد باکتریایی سیستمیک نمی‌رسیدند و فقط برای درمان عفونت‌های دستگاه ادراری تحتانی مفید بودند؛ مشتق‌های فلوئوردار (سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین و بقیه؛ شکل ۳-۴۶ و جدول ۱-۴۶ را ببینید) در مقایسه با نالیدیکسیک اسید، فعالیت ضد باکتریایی بسیار بیش‌تری دارند و در خون و بافت‌ها به سطوح باکتریسیدی می‌رسند.

فلوئوروکینولون‌ها در ابتدا به دلیل فعالیت عالی علیه باکتری‌های هوازی گرم منفی تولید شدند؛ آنها فعالیت محدودی علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت داشتند. چند داروی جدیدتر فعالیت بهتری علیه کوکسی های گرم مثبت دارند. این فعالیت نسبی علیه گونه‌های گرم منفی در مقایسه با گونه‌های گرم مثبت، برای طبقه‌بندی این داروها مفید است. **نوروفلوکساسین**[1]، که امروزه در ایالات متحده موجود نیست، ضعیف‌ترین فلوئوروکینولون علیه هر دو ارگانیسم‌های گرم منفی و گرم مثبت است؛ MIC مورد نیاز آن، چهار تا هشت برابر سیپروفلوکساسین می‌باشد **سیپروفلوکساسین، انوکساسین**[2]**، لومفلوکساسین**[3]، **لووفلوکساسین**[4]، **افلوکساسین**[5]، و **پفلوکساسین**[6] گروه دوم این داروها را تشکیل می‌دهند که فعالیت عالی علیه باکتری‌های گرم منفی و فعالیت متوسط تا خوب علیه باکتری‌های گرم مثبت دارند. سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین دو دارو از این گروه هستند که به صورت سیستمیک در ایالات متحده استفاده می‌شوند MIC مورد نیاز برای کوکسی‌ها و باسیل‌های گرم منفی، از جمله گونه *انتروباکتر*، *پسودوموناآئروژینوزا*، *نیسریا مننژیتیدیس*، گونه *هموفیلوس* و *کامپیلوباکترژژونی* ۱ تا ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر و اغلب کمتر است. سویه‌های حساس به متی‌سیلین *استافیلوکوک طلایی* در کل به این فلوئوروکینولون‌ها حساس هستند، اما سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوک‌ها اغلب مقاوم می‌باشند. در درمان عفونت‌های استافیلوکوکی، فلوروکینولون‌ها معمولاً در ترکیب با داروی فعال دوّمی مثل ریفامپین به کار می‌روند تا از ایجاد مقاومت طی درمان جلوگیری شود. انتروکوک‌ها کمتر از استافیلوکوک‌ها حساس هستند و کاربرد این آنتی‌بیوتیک‌ها در عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم‌ها محدود است. سیپروفلوکساسین فعال‌ترین دارو در این گروه علیه گرم منفی‌ها به ویژه *پسودوموناآئروژینوزا* است. لووفلوکساسین، ایزومر چپ‌گرد افلوکساسین است که، فعالیت بیش‌تری علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت از جمله استرپتوکوک پنومونیه دارد.

گاتی‌فلوکساسین[7]، **موکسی‌فلوکساسین**، و **جمی‌فلوکساسین** گروه سوم فلوئوروکینولون‌ها را تشکیل می‌دهند که فعالیت بیش‌تری علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت به ویژه *استرپتوکوک پنومونیه* و برخی استافیلوکوک‌ها دارند. جمی‌فلوکساسین در آزمایشگاه بر سویه‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین *استرپتوکوک پنومونیه* مؤثر است، اما کارایی آن در بدن ثابت نشده است. هرچند MIC مورد نیاز این داروها برای استافیلوکوک‌ها نسبت به سیپروفلوکساسین (و سایر داروهای ذکر شده در بند قبلی) پایین‌تر است، هنوز مشخص نیست آیا این افزایش فعالیت جهت کاربرد این داروها در درمان عفونت‌های ناشی از سویه‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین کفایت می‌کند یا خیر. در کل هیچ یک از این داروها به اندازه سیپروفلوکساسین علیه ارگانیسم‌های گرم منفی مؤثر نیستند. فلوئوروکینولون‌ها علیه ارگانیسم‌های مولد پنومونی آتیپیک (نظیر مایکوپلاسماها و کلامیدیاها) فعال هستند. این داروها بر عوامل بیماری‌زای داخل سلولی نظیر گونه‌های *لژیونلا* و برخی مایکوباکتری‌ها، از جمله *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* و مجموعه *مایکوباکتریوم آویوم* مؤثرند. موکسی‌فلوکساسین، دارای فعالیت نسبی ضد باکتری‌های بی‌هوازی نیز هست. به علت سمیت، در صورت تجویز سیستمیک، گاتی فلوکساسین در ایالات متحده تنها به صورت محلول‌های چشمی موجود است.

مقاومت

در طی درمان با فلوئوروکینولون، ارگانیسم‌های مقاوم به خصوص در بین استافیلوکوک‌ها، *پسودوموناآئروژینوزا*، و *سراتیا مارسسنس* با فراوانی حدود یک در هر 10^7 تا 10^9 ارگانیسم پدیدار می‌شوند. مقاومت به دلیل یک یا چند جهش نقطه‌ای در ناحیه‌ای از آنزیم

1. norfloxacin
2. enoxacin
3. lomefloxacin
4. lovefloxacin
5. ofloxacin
6. pefloxacin

7. gatifloxacin

جدول ۱-۴۶. ویژگی‌های فارماکوکینتیک برخی فلوئوروکینولون‌ها

دارو	نیمه عمر (ساعت)	فراهم‌زیستی خوراکی (٪)	حداکثر غلظت سرمی (mcg/mL)	دوز خوراکی (میلی‌گرم)	راه اصلی دفع
سیپروفلوکساسین	۵-۳	۷۰	۲/۴	۵۰۰ دو بار در روز	کلیوی
جمی‌فلوکساسین	۸	۷۰	۱/۶	۳۲۰ یک بار در روز	کلیوی و غیرکلیوی
لووفلوکساسین	۷-۵	۹۵	۵/۷	۵۰۰ یک بار در روز	کلیوی
موکسی فلوکساسین	۱۰-۹	بیش از ۸۵	۳/۱	۴۰۰ یک بار در روز	غیرکلیوی
نورفلوکساسین	۵-۳/۵	۸۰	۱/۵	۴۰۰ دو بار در روز	کلیوی
افلوکساسین	۷-۵	۹۵	۲/۹	۴۰۰ دو بار در روز	کلیوی

هدف که کینولون به آن متصل می‌شود یا به دلیل تغییری در نفوذپذیری ارگانیسم می‌باشد. با این حال، این فرایند نمی‌تواند مسؤول سهولت نسبی در ایجاد مقاومت در باکتری‌های کاملاً آسیب‌پذیر باشد. به تازگی دو نوع مقاومت با واسطه پلاسمید توصیف شده‌اند. نوع نخست از پروتئین‌های Qnr بهره می‌گیرد که DNA gyrase را در برابر فلوئوروکینولون‌ها محافظت می‌کند. نوع دوم یک واریانت از یک آمینوگلیکوزید استیل‌ترانسفراز است که قادر است سیپروفلوکساسین را تغییر دهد. هر دو مکانیسم یک مقاومت سطح پایین را ایجاد می‌کنند که ممکن است زمینه‌ساز جهش‌های نقطه‌ای برای ایجاد مقاومت سطح بالا باشند و نیز با مقاومت بر علیه سایر کلاس‌های دارویی ضد باکتریال نیز همراه باشند. مقاومت به یک فلوئوروکینولون به ویژه اگر شدید باشد، در کل موجب مقاومت متقاطع نسبت به تمامی داروهای دیگر این خانواده خواهد شد.

فارماکوکینتیک

پس از مصرف خوراکی، فلوئوروکینولون‌ها به خوبی جذب می‌شوند (فراهم‌زیستی معادل ۸۰ تا ۹۵٪) و به طور گسترده در بافت‌ها و مایعات بدن توزیع می‌شوند (جدول ۱-۴۶). نیمه عمرهای سرمی آنها در محدوده ۳ ساعت تا ۱۰ ساعت است. نیمه عمر به نسبت طولانی لووفلوکساسین، موکسی‌فلوکساسین و جمی‌فلوکساسین امکان تجویز به صورت یک بار در روز را فراهم می‌کند. جذب خوراکی توسط کاتیون‌های دو و سه ظرفیتی – از جمله کاتیون‌های موجود در آنتی‌اسیدها – مختل می‌شود. بنابراین فلوئوروکینولون‌های خوراکی باید ۲ ساعت قبل یا ۴ ساعت پس از مصرف هرگونه ماده‌ی حاوی این کاتیون‌ها مصرف شوند. غلظت سرمی این داروها به دنبال تجویز وریدی، مشابه تجویز خوراکی است. اکثر فلوئوروکینولون‌ها، به جز موکسی‌فلوکساسین که استثنای مهمی است، توسط مکانیسم‌های کلیوی خواه از راه پالایش گلومرولی یا ترشح توبولی دفع می‌شوند (جدول ۱-۴۶). در بیمارانی با کلیرانس کراتینین کمتر از ۵۰mL/min، تعدیل دوز لازم است و میزان دقیق این تعدیل، به شدت اختلال کلیوی و نوع خاص فلوئوروکینولون به کار رفته بستگی دارد. در مورد موکسی‌فلوکساسین، نیازی به تعدیل دوز در نارسایی کلیوی نخواهد بود. چرا که این دارو در کبد متابولیزه می‌شود، بنابراین از راه غیرکلیوی دفع می‌شوند، در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی باید با احتیاط تجویز شود.

کاربرد بالینی

فلوئوروکینولون‌ها (به جز موکسی‌فلوکساسین که به غلظت به نسبت کمی در ادرار می‌رسد) در عفونت‌های دستگاه ادراری ناشی از بسیاری از ارگانیسم‌ها از جمله *پسودوموناآئروژینوزا* کارآمد هستند. این داروها هم‌چنین برای درمان اسهال باکتریایی در اثر *شیگلا، سالمونلا، اشریشیاکلی* سم‌زا (toxigenic)، و *کامپیلوباکتر* مفید هستند. فلوئوروکینولون ها (به جز نورفلوکساسین که به غلظت سیستمیک در حد کافی نمی‌رسد) در عفونت‌های بافت‌های نرم، استخوان‌ها، مفاصل و عفونت‌های داخل شکمی و دستگاه تنفسی، از جمله مواردی که در ارگانیسم‌های مقاوم به چندین دارو ایجاد شده‌اند نظیر *پسودوموناو انتروباکتر* مورد استفاده قرار گرفته‌اند. سیپروفلوکساسین داروی انتخابی در پیش‌گیری و درمان آنتراکس است فلوئوروکینولون‌های جدیدتر در آزمایشگاه فعالند و FDA لووفلوکساسین را برای پیش‌گیری تأیید کرده است.

سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین دیگر برای درمان عفونت گونوکوکی در آمریکا پیشنهاد نمی‌گردند زیرا مقاومت علیه آنها شایع است اما، ترکیب جمی‌فلوکساسین و آزیترومایسین به عنوان جایگزین سفتریاکسون استفاده می‌شود. مراکز پیش‌گیری و کنترل بیماری لووفلوکساسین و افلوکساسین را به عنوان انتخاب‌های درمانی جایگزین در سرویسیت یا اورتریت کلامیدیایی توصیه کرده‌اند. سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، یا موکسی‌فلوکساسین گاهی برای درمان توبرکولوز و عفونت‌های مایکوباکتریایی غیرتوبرکلوزی به کار می‌روند. این داروها برای ریشه‌کنی مننگوکوک‌ها در ناقلین و برای پیش‌گیری از عفونت در بیماران مبتلا به سرطان دچار نوتروپنی مناسب هستند.

لووفلوکساسین، موکسی – فلوکساسین و جمی‌فلوکساسین فعالیت بیش‌تری علیه گرم مثبت‌ها و عوامل پنومونی آتیپیک (کلامیدیا، *مایکوپلاسما* و *لژیونلا*) دارند، و به همین دلیل به آنها فلوئوروکینولون‌های تنفسی می‌گویند که برای درمان عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی مؤثر هستند.

عوارض جانبی

فلوئوروکینولون‌ها در کل بسیار خوب تحمل می‌شوند. شایع‌ترین عوارض عبارتند از: تهوع، استفراغ و اسهال. گاهی سردرد، سرگیجه، بی‌خوابی، بثورات پوستی، یا آزمون‌های غیرطبیعی کارکرد کبد ایجاد می‌شود. حساسیت به نور با مصرف لومفلوکساسین و پفلوکساسین گزارش شده است. طولانی شدن فاصله QTc ممکن است با مصرف جمی‌فلوکساسین، گاتی‌فلوکساسین، لووفلوکساسین، و موکسی‌فلوکساسین رخ دهد. از مصرف این داروها باید در بیماران مبتلا به افزایش فاصله QTc یا هیپوکالمی تصحیح نشده بیمارانی که داروهای ضد آریتمی کلاس IA (مانند کینیدین یا پروکائین‌آمید) یا کلاس III ضد آریتمی (سوتالول، ایبوتیلید، آمیودارون) مصرف می‌کنند و بیمارانی که داروهای دیگر افزایش‌دهنده فاصله QTc (مانند اریترومایسین، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای) را دریافت می‌کنند، پرهیز شود و یا از آنها با احتیاط استفاده گردد. مصرف گاتی‌فلوکساسین در بیمارانی که داروهای پایین‌آورنده‌ی قند خون خوراکی می‌گیرند با هیپوگلیسمی، و در بیماران مبتلا به دیابت با هیپرگلیسمی همراه بوده است. به دلیل این عوارض خطرناک (از جمله چند مورد مرگ‌ومیر)، گاتی‌فلوکساسین در سال ۲۰۰۶ از بازار دارویی آمریکا خارج شد.

در مدل‌های حیوانی فلوئوروکینولون‌ها ممکن است غضروف در حال رشد را خراب کنند و باعث آرتروپاتی شوند؛ بنابراین این داروها به طور روتین، برای استفاده در بیماران زیر ۱۸ سال توصیه نمی‌شوند. با این حال، اتفاق نظری در حال شکل گرفتن است که فلوئوروکینولون‌ها را می‌توان در کودکان در بعضی موارد به کار برد (به طور مثال برای درمان عفونت‌های پسودومونایی در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک). تاندینیت که یک عارضه نادر در بزرگسالان گزارش است، به دلیل احتمال خطر پارگی تاندون عارضه‌ای بالقوه جدی‌تر می‌باشد. عوامل خطرساز وقوع تاندینیت عبارتند از سن بالا، نارسایی کلیه، و مصرف توأم استروئید. از کاربرد این داروها در دوران بارداری باید پرهیز کرد، زیرا داده‌های اختصاصی که ایمن بودن آنها را تأیید کند، موجود نیست. تجویز خوراکی یا داخل وریدی فلوئوروکینولون‌ها با نوروپاتی محیطی نیز همراه بوده است. نوروپاتی ممکن است در هر زمان طی دوره‌ی درمان با داروها رخ دهد و می‌تواند ماه‌ها تا سال‌ها پس از قطع دارو پایدار بماند. در برخی موارد این عارضه می‌تواند دایمی باشد. گرچه، بسیاری از عوارض جانبی بالقوه، ناشایع هستند، FDA در سال ۲۰۱۶ در مورد تمام فلوروکینولون‌ها هشدار به روز رسانی را درخواست کرده است که به این صورت شروع می‌شود که این داروها برای بیمارانی باید رزرو شود که انتخاب دیگری ندارند به خصوص در موارد عفونت‌های با شدت کمتر مثل عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی یا سیستیت بدون عارضه.

خلاصه: سولفونامیدها، تری‌متوپریم، و فلوروکینولون‌ها

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
آنتاگونیست‌های فولات				
• تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول	ترکیب هم‌افزای آنتاگونیست‌های فولات، تولید پورین و ساخت اسیدنوکلئیک را متوقف می‌کند.	فعالیت باکتری‌کشی علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر.	عفونت‌های دستگاه ادراری. پنومونی *P.jiroveci* توکسوپلاسموز. نوکاردیوز عفونت‌های بافت نرم. عفونت‌های استخوان و مفاصل	خوراکی، داخل وریدی. پاکسازی کلیوی (نیمه عمر ۸ ساعت). تجویز هر ۸ تا ۱۲ ساعت. با نسبت ۵ به ۱ سولفامتوکسازول به تری‌متوپریم عرضه می‌شود. سمیت: بثورات، تب، سرکوب مغز استخوان، هیپرکالمی، سمیت کلیوی

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
• سولفادیازین: خوراکی؛ در ترکیب با پیریمتامین؛ خط اول درمان برای توکسوپلاسموز است.				
• تری‌متوپریم: خوراکی؛ تنها برای عفونت‌های دستگاه ادراری تحتانی به کار می‌رود؛ در بیمارانی که آلرژی به سولفونامید دارند، ممکن است بدون خطر تجویز شود.				
• پیریمتامین: خوراکی؛ در ترکیب با سولفادیازین، خط اول درمان برای توکسوپلاسموز است؛ به همراه لوکوورین برای تقلیل سمیت مغز استخوان به کار می‌رود.				
• پیریمتامین – سولفادوکسین: خوراکی؛ خط دوم درمان برای مالاریا است.				
فلوروکینولون‌ها				
• سیپروفلوکساسین	با اتصال به DNA جیراز و توپوایزومراز IV، رونویسی DNA را مهار می‌کند.	فعالیت باکتری‌کشی علیه باکتری‌های آسیب‌پذیرتر.	عفونت‌های دستگاه ادراری. گاستروآنتریت. استئومیلیت، آنتراکس	خوراکی، داخل وریدی. پاکسازی مختلط (نیمه عمر ۴ ساعت). تجویز هر ۱۲ ساعت. کاتیون‌های دوظرفیتی و سه ظرفیتی را مختل می‌کنند. سمیت : ناراحتی گوارشی، سمیت عصبی، تاندونیت
• لووفلوکساسین: خوراکی، داخل وریدی؛ ایزومراز L افلوکساسین؛ تجویز یک بار در روز ؛ پاکسازی کلیوی؛ فلوروکینولون «تنفسی» با فعالیت بهتر علیه پنوموکوک				
• موکسی‌فلوکساسین: خوراکی، داخل وریدی؛ فلوروکینولون «تنفسی»؛ تجویز یک بار در روز؛ فعالیت بهتر علیه بی‌هوازی‌ها و مایکوباکتریوم توبرکلوزیس؛ پاکسازی کبدی باعث غلظت ادراری کمتر می‌شود، به گونه‌ای که برای عفونت‌های ادراری توصیه نشده است.				
• جمی‌فلوکساسین: خوراکی؛ فلوروکینولون «تنفسی»				

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
GENERAL-PURPOSE SULFONAMIDES	
Sulfadiazine	Generic
SULFONAMIDES FOR SPECIAL APPLICATIONS	
Mafenide	Generic, Sulfamylon
Silver sulfadiazine	Generic, Silvadene
Sulfacetamide sodium (ophthalmic)	Generic
TRIMETHOPRIM	
Trimethoprim	Generic, Proloprim, Trimpex
Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole, TMP-SMZ)	Generic, Bactrim, Septra, others

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
PYRIMETHAMINE	
Pyrimethamine	Daraprim
Pyrimethamine-sulfadoxine	Generic, Fansidar
QUINOLONES & FLUOROQUINOLONES	
Ciprofloxacin	Generic, Cipro, Cipro I.V., Ciloxan (ophthalmic)
Gemifloxacin	Factive
Levofloxacin	Levaquin, Quixin (ophthalmic)
Moxifloxacin	Generic, Avelox, others
Norfloxacin	Noroxin
Ofloxacin	Generic, Floxin, Ocuflox (ophthalmic), Floxin Otic (otic)

منابع

Briasoulis A et al: QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: Infrequent side effects from commonly used medications. Cardiology 2011;120:103.

Cohen JS: Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones. Ann Pharmacother 2001;35:1540.

Davidson R et al: Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;346:747.

Gupta K et al: International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 2011;52:103.

Keating GM, Scott LJ: Moxifloxacin: A review of its use in the management of bacterial infections. Drugs 2004;64:2347.

Mandell LA et al: Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2007;44:S27.

Mwenya DM et al: Impact of cotrimoxazole on carriage and antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in HIV-infected children in Zambia. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:3756.

Nouira S et al: Standard versus newer antibacterial agents in the treatment of severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus ciprofloxacin. Clin Infect Dis 2010;51:143.

Rodriguez-Martinez JM et al: Plasmid-mediated quinolone resistance: An update. J Infect Chemother 2011;17:149.

Scheld WM: Maintaining fluoroquinolone class efficacy: Review of influencing factors. Emerg Infect Dis 2003;9:1.

Schmitz GR et al: Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Ann Emerg Med 2010;56:283.

Strom BL et al: Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. N Engl J Med 2003;349:1628.

Talan DA et al: Prevalence of and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant *E. coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. Clin Infect Dis 2008;47:1150.

Workowski KA et al: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015;64(RR-03):1.

Ziganshina LE et al: Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug sensitive). Cochrane Database Syst Rev 2013;(6):CD004795.

پاسخ مطالعه‌ی موردی

یک فلوئوروکینولون که سطوح ادراری و سیستمیک خوبی پیدا می‌کند (سیپروفلوکساسین یا لووفلوکساسین) درمان خوبی برای درمان تجربی این بیمار مبتلا به عفونت ادراری عارضه‌دار است با توجه به این‌که در ارگانیسم‌های مقاوم به فلوروکینولون، تک‌دوز غیرخوراکی این داروها مثل سفتریاکسون (تجویز IM یا IV) نتایج منطقی – در کشت‌ها دارد، حساسیت فلوروکینولون تأیید می‌شود. مواجهه‌ی اخیر بیمار با چند دوره درمان با تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول احتمال عفونت ادراری با عامل مقاوم به این آنتی‌بیوتیک را افزایش می‌دهد، بیمار باید فلوئوروکینولون خوراکی را ۲ ساعت قبل یا ۴ ساعت بعد از مکمل کلسیم خود مصرف کند زیرا کاتیون‌های دو یا سه ظرفیتی به شدت جذب فلوئوروکینولون‌های خوراکی را مختل می‌کنند.

فصل

۴۷

داروهای ضد مایکوباکتریایی

Camille E. Beauduy, PharmD, & Lisa G. Winston, MD*

مطالعهٔ موردی

یک مرد ۶۰ ساله به دلیل ابتلا به خستگی، کاهش وزن (۱۰kg)، تب، تعریق شبانه و سرفه خلط‌دار از دو ماه پیش به اورژانس مراجعه کرده است. او در حال حاضر در خیابان زندگی می‌کند، اما چند سال گذشته را در اردوگاه‌های بی‌خانمانان و زندان سپری کرده است. او طی ۱۵ سال اخیر مصرف زیاد الکل و مواد مخدر تزریقی را ذکر می‌کند. در رادیوگرافی قفسه سینه، یک ارتشاح در قله ریه راست دیده می‌شود. پزشک با ظن قوی در رابطه با سل ریوی، بیمار را در وضعیت ایزولاسیون تنفسی قرار می‌دهد. در اولین اسمیر خلط بیمار، تعداد زیادی باسیل اسید – فست دیده می‌شود و تست آنتی‌بادی HIV مثبت است. چه داروهایی برای درمان سل ریوی احتمالی در این بیمار باید تجویز شوند؟ آیا خطر ایجاد سمیت دارویی در این بیمار زیاد است؟ این سمیت به احتمال زیاد ناشی از کدام دارو است؟

مایکوباکتری‌ها ذاتاً نسبت به اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند. از آنجا که این ارگانیسم‌ها بسیار کندتر از سایر باکتری‌ها رشد می‌کنند، آنتی‌بیوتیک‌هایی که اغلب بر علیه سلول‌های با رشد سریع فعال هستند بر روی مایکوباکتری‌ها به نسبت ناکارآمد هستند. سلول‌های مایکوباکتریاها می‌توانند نهفته باشند و در نتیجه به طور کامل در برابر بسیاری از داروها مقاوم باشند یا کشتن آنها تنها با روندی بسیار کند صورت پذیرد. دیواره‌ی سلولی غنی از لیپید مایکوباکتری‌ها نسبت به بسیاری از داروها نفوذناپذیر است. گونه‌های مایکوباکتریایی عامل بیماری‌زای داخل سلولی محسوب می‌شوند و ارگانیسم‌هایی که درون ماکروفاژها مستقر هستند در دسترس داروهایی که نفوذپذیری خوبی به این سلول‌ها ندارند، نمی باشند. در نهایت مایکوباکتری‌ها از نظر توانایی ایجاد مقاومت مشهور هستند. برای غلبه بر ای موانع و پیش‌گیری از ایجاد مقاومت طی دوره‌ی درمان ترکیبی از دو یا چند دارو مورد نیازاند. پاسخ عفونت‌های مایکوباکتریایی نسبت به شیمی‌درمانی کند است و بسته به نوع داروهای مورد استفاده درمان باید ماه‌ها تا سال‌ها به طول انجامد. در این فصل داروهایی که برای درمان توبرکولوز، عفونت‌های مایکوباکتریایی آتیپیک، و جذام به کار می‌روند توضیح داده خواهند شد.

■ داروهای مورد استفاده در سل

ایزونیازید (INH)، ریفامپین (یا سایر ریفامایسین‌ها)، پیرازینامید و **اتامبوتول** داروهای مرسوم خط اول برای درمان سل هستند (جدول ۱-۴۷). دو داروی INH و ریفامپین، از همه فعال‌تر هستند و ترکیب INH – ریفامپین که به مدت ۹ ماه تجویز شود، ۹۵ تا ۹۸٪ موارد سل ناشی از سویه‌های حساس را علاج خواهد کرد. در دو ماه ابتدای شروع درمان باید درمان به صورت فشرده انجام شود چون گونه‌های مقاوم در این مرحله شیوع دارند. افزودن پیرازینامید در مرحله‌ی فشرده در طول ۲ ماه اول، این امکان را فراهم می‌کند که بدون از دست دادن کارآیی، دوره تام درمان به ۶ ماه کاهش یابد در عمل، درمان به طور معمول با یک رژیم چهار دارویی شامل INH، ریفامپین، پیرازینامید، و اتامبوتول شروع می‌شود تا زمانی که حساسیت ارگانیسمی که به طور بالینی ایزوله شده تعیین شود. در موارد حساس، درمان مرحله‌ی بعد با

جدول ۱-۴۷. داروهای ضد میکروبی به کار رفته در درمان سل.

دارو	دوز تیپیک برای بزرگسالان[۱]
داروهای خط اول	
ایزونیازید	۳۰۰mg/d
ریفامپین	۶۰۰mg/d
پیرازینامید	۲۵mg/kg/d
اتامبوتول	۱۵-۲۵mg/kg/d
داروهای خط دوم	
آمیکاسین	۱۵mg/kg/d
آمینوسالیسیک اسید	۸-۱۲gr/d
بداکوئیلین	۴۰۰mg/d
کاپرئومایسین	۱۵mg/kg/d
کلوفازیمین	۲۰۰mg/d
سیکلوسرین	۵۰۰-۱۰۰۰mg/d (به صورت منقسم)
اتیونامید	۵۰-۷۵۰mg/d
لووفلوکساسین	۵۰۰-۷۵۰mg/d
لینزولید	۶۰۰mg/d
موکسی‌فلوکساسین	۴۰۰mg/d
ریفابوتین[۲]	۳۰۰mg/d[۲]
ریفاپنتین[۳]	۶۰۰mg یک بار در هفته
استرپتومایسین	۱۵mg/kg/d

۱. با فرض عملکرد کلیوی نرمال

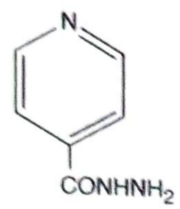
۲. در صورت مصرف همزمان با داروهای مهارکننده‌ی پروتئاز یا کوبی سیستات، ۶۰۰mg/d همراه با افاویرنز تجویز شود.

۳. دیگر توصیه نمی‌شود، اما در موارد خاص در صورتی که فرد مبتلا به HIV نباشد و کاویته در رادیوگرافی قفسه سینه نداشته باشد، ممکن است مورد استفاده قرار گیرد.

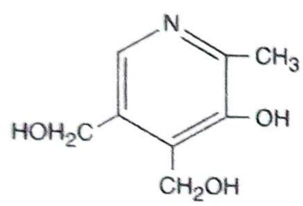
ایزونیازید و ریفامپین به مدت چهار ماه اضافه انجام می‌شود (جدول ۲-۴۷). نه اتامبوتول و نه سایر داروها از جمله استرپتومایسین هیچ‌کدام به مقدار قابل توجهی فعالیت کلی این رژیم را افزایش نمی‌دهند (به بیان دیگر با به کار بردن دارویی دیگر نمی‌توان دوره درمان را بیش از این کاهش داد)، اما داروی چهارم در صورت اثبات وجود مقاومت نسبت به INH، ریفامپین یا هر دو پوشش بیش‌تری را فراهم می‌کند. اگر درمان بعد از جداسازی گونه‌های حساس به ایزونیازید و ریفامپین آغاز شود، اتامبوتول لازم نیست به رژیم دارویی اضافه گردد. شیوع مقاومت به ایزونیازید در نمونه‌های بالینی جدا شده در ایالات متحده حدود ۱۰ درصد است. میزان شیوع مقاومت به هر دو داروی ایزونیازید و ریفامپین (یعنی مقاومت چند دارویی) در فاصله سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۳ در ایالات متحده در حدود ۱/۶-۱ درصد است. مقاومت چند دارویی در بسیاری از مناطق دیگر جهان شایع‌تر می‌باشد. مقاومت به ریفامپین به تنهایی نادر است.

ایزونیازید

INH فعال‌ترین دارو برای درمان سل ناشی از سویه‌های حساس است. INH یک مولکول کوچک (وزن مولکول = ۱۳۷) است که به راحتی در آب حل می‌شود. شباهت ساختمانی آن با پیریدوکسین در زیر نشان داده شده است.



Isoniazid



Pyridoxine

در آزمایشگاه INH با غلظت ۰/۲mcg/mL یا کمتر، اکثر باسیل‌های سل را مهار می‌کند و برای باسیل‌های سلی که به طور فعال در حال رشد هستند، باکتریسید است. INH بر گونه‌های مایکوباکتریایی غیرتوبرکلوزی، کمتر مؤثر است. INH قادر است به درون سلول‌های ماکروفاژ نفوذ کند و علیه ارگانیسم‌های داخل سلولی و خارج سلولی، فعال است.

مکانیسم عمل و اساس مقاومت

INH ساخت اسیدهای میکولیک را که از اجزای بنیادین دیواره سلولی مایکوباکتری هستند، مهار می‌کند. ایزونیازید یک پیش‌دارو است که توسط KatG، که کاتالاز - پراکسیداز مایکوباکتریایی است، فعال می‌گردد. فرم فعال شده ایزونیازید یک مجموعه کووالان با یک پروتئین ناقل آسیل (AcpM) و KasA، یک سنتتاز پروتئین ناقل بتاکتوآسیل، تشکیل می‌دهد که ساخت اسیدمیکولیک را متوقف می‌سازد. مقاومت به ایزونیازید با جهش‌های منجر به افزایش بیان *inhA* که یک پروتئین ردوکتاز ناقل آسیل و وابسته به NADH را رمزگذاری می‌کند؛ جهش یا حذف ژن *KatG* جهش‌هایی در ناحیه پیش‌برنده که موجب افزایش بیان *ahpC* که یک ژن مؤثر در حفاظت سلول از استرس اکسیداتیو است؛ و جهش‌هایی در *KasA* همراه بوده است. ارگانیسم‌های تولیدکننده بیش از حد *inhA* موجب بروز مقاومت اندک و ایجاد مقاومت متقاطع با اتیونامید می‌شوند. جهش یافته‌های *KatG* مقاومت

شدیدی نسبت به ایزونیازید را بروز می‌دهند و اغلب با اتیونامید مقاومت متقاطع ندارند.

جهش یافته‌های مقاوم به دارو به طور طبیعی در جمعیت‌های حساس مایکوباکتری‌ها با فراوانی حدود یک عدد هر 10^6 باسیل، وجود دارند. از آنجا که ضایعات سلی اغلب حاوی بیش از 10^8 باسیل سل هستند، در صورتی که INH یا هر داروی دیگری به تنهایی تجویز شود، جهش یافته‌های مقاوم به سهولت گزینش می‌شوند. کاربرد دو دارو با فعالیت غیروابسته به هم به صورت ترکیب بسیار کارآمدتر است. احتمال این‌که باسیلی از ابتدا نسبت به هر دو دارو مقاوم باشد قریب به ۱ در $10^6 \times 10^6$ یا ۱ در 10^{12} است که چندین برابر بیش از تعداد ارگانیسم‌های عفونت‌زا است. بنابراین جهت درمان سل فعال همواره باید دست‌کم از دو داروی فعال (یا بیش از دو دارو در برخی از موارد خاص) استفاده شود تا از ظهور مقاومت در حین درمان پیش‌گیری شود.

فارماکوکینتیک

INH به سهولت از دستگاه گوارش جذب می‌شود. بیش‌ترین میزان جذب با معده‌ی خالی می‌باشد، اوج غلظت آن در صورت مصرف همزمان با یک وعده غذای چرب تا ۵۰ درصد کاهش پیدا می‌کند. تجویز ۳۰۰mg خوراکی (5mg/kg در کودکان) در عرض ۱ تا ۲ ساعت حداکثر غلظت پلاسمایی معادل 3-5mcg/mL را فراهم می‌کند. INH به سهولت به درون تمام بافت‌ها و مایعات بدن انتشار می‌یابد. غلظت دارو در دستگاه عصبی مرکزی و مایع مغزی – نخاعی، در محدوده‌ی مابین ۲۰٪ و ۱۰۰٪ از غلظت سرمی همزمان، متفاوت است.

متابولیسم INH، به ویژه استیله شدن توسط آنزیم N- استیل ترانسفراز کبدی، به طور ژنتیکی تعیین می‌شود (فصل ۴ را ببینید). میانگین غلظت INH در پلاسمای افرادی که استیله‌کننده سریع هستند (rapid acetylators) حدود یک سوم تا یک دوم افراد استیله‌کننده آهسته است و میانگین نیمه عمرها به ترتیب، کمتر از ۱ ساعت و ۳ ساعت است. زمانی که دوز مناسب INH به صورت روزانه تجویز شود، کلیرانس سریع‌تر توسط استیله‌کننده‌های سریع به طور معمول هیچ‌گونه پیامد بالینی ندارد، اما اگر دارو به صورت هفته‌ای یک بار تجویز شود یا سوءجذب وجود داشته باشد، ممکن است غلظت‌های زیر حد درمانی ایجاد شود.

متابولیت‌های INH و مقدار اندکی از داروی تغییرنیافته، به طور عمده در ادرار دفع می‌شوند. در نارسایی کلیه لازم نیست دوز دارو تعدیل شود. در صورت وجود سابقه‌ی نارسایی شدید کبدی میزان تعدیل دوز لازم به طور دقیق مشخص نشده است و در صورت تصمیم به کاهش دوز باید براساس غلظت‌های سرمی آن را هدایت کرد. ایزونیازید آنزیم‌های سیتوکروم P450 را مهار کرده و منجر به افزایش غلظت داروهایی مثل فنی‌توئین، کاربامازپین و بنزودیازپین می‌گردد. اما هنگامی که در ترکیب با ریفامپین که القاءکننده‌ی قوی آنزیم CYP است، تجویز شود؛ غلظت این داروها را معمولاً کاهش می‌دهد.

کاربرد بالینی

دوز تیپیک INH، 5mg/kg/d است و دوز تیپیک در افراد بزرگسال، ۳۰۰mg است که روزی یک بار تجویز می‌شود. می‌توان برای درمان عفونت‌های جدی یا در حالتی که سوءجذب مشکل‌ساز باشد، دوز را تا 10mg/kg روزانه افزایش داد دوز 15mg/kg (یا ۹۰۰mg) را می‌توان در یک رژیم دوزبندی به صورت هفته‌ای دو یا سه بار، به همراه یک داروی ضد سل دوم (مثل ریفامپین ۶۰۰mg) به کار برد. پیریدوکسین با دوز 25-50mg/d برای افرادی که مستعد ابتلا به نوروپاتی که یک عارضه جانبی عارضه INH است هستند، توصیه می‌شود. INH معمولاً از طریق خوراکی تجویز می‌شود، اما می‌توان آن را با همان دوز به صورت تزریقی تجویز کرد.

ایزونیازید به عنوان تک‌دارو برای درمان سل نهفته نیز تجویز می‌شود. دوز دارو ۳۰mg در روز (5mg/kg/d) یا ۹۰۰mg دو بار در هفته است و به طور معمول دوره‌ی درمان ۹ ماه به طول می‌انجامد.

واکنش‌های نامطلوب

میزان بروز و شدت واکنش‌های نامطلوب نسبت به INH، به دوز دارو و مدت تجویز آن مربوط می‌شود.

الف) واکنش‌های ایمونولوژیک

تب و بثورات پوستی گاهی اوقات مشاهده می‌شوند لوپوس اریتماتوز سیستمیک القا شده توسط دارو، گزارش شده است.

ب) سمیت مستقیم

هپاتیت القا شده توسط INH، شایع‌ترین اثر سمی مهم است. این وضعیت از افزایش جزیی آمینوترانسفرازهای کبدی (تا سه یا چهار برابر میزان طبیعی) متمایز است؛ افزایش جزئی آنزیم‌ها در ۱۰ تا ۲۰٪ بیماران دیده می‌شود و بیمار معمولاً بدون علامت است. این گونه افزایش‌ها نیازی به قطع مصرف دارو ندارند. هپاتیت بالینی همراه با از دست دادن اشتها، تهوع، استفراغ، زردی، درد در ربع فوقانی راست شکم در ۱٪ مصرف‌کنندگان INH رخ می‌دهد و می‌تواند کشنده باشد، به خصوص اگر دارو به سرعت قطع نشود. شواهد بافت‌شناسی نکروز و آسیب سلول‌های کبدی وجود دارد. خطر ابتلا به هپاتیت بستگی به سن دارد. هپاتیت به ندرت در افراد زیر ۲۰ سال، در ۰/۳٪ افراد ۲۱ تا ۳۵ سال، در ۱/۲٪ افراد ۳۶ تا

جدول ۲-۴۷. درمان توصیه شده برای توبرکلوز حساس به دارو

رژیم (طبق دستور ارجح)	فاز فشرده (حداقل دوره درمان = ۸ هفته)		فاز تداوم (حداقل دوره = ۱۸ هفته)[۱]		نکات
	دارو	فاصله بین دوزها	دارو	فاصله بین دوزها	
۱	INH RIF PZA EMB	۷ روز در هفته[۲]	INH RIF	۷ روز در هفته[۲]	رژیم ارجح
۲	INH RIF PZA EMB	۷ روز در هفته[۲]	INH RIF	۳ روز در هفته	رژیم ارجح جایگزین در صورتی که DOT کمتر مورد نیاز باشد.
۳	INH RIF PZA EMB	۳ روز در هفته	INH RIF	۳ روز در هفته	در بیماران مبتلا به HIV و/یا بیماری کاویتاری به دلیل نگرانی از شکست درمان، عود و مقاومت دارویی باید با احتیاط تجوز شود.
۴	INH RIF PZA EMB	۷ روز در هفته × ۲ هفته سپس، ۲ روز در هفته × ۶ هفته	INH RIF	۲ روز در هفته	در بیماران مبتلا به HIV و آنهایی که اسمیر مثبت دارند و یا بیماری کاویتاری دارند نباید داده شود.

۱. متخصصان برای بیمارانی که در گرافی اول قفسه سینه کاویته دارند و در انتهای مرحله درمان فشرده کشت آنها مثبت است، فاز طولانی تداوم درمان (به مدت ۳۱ هفته) را توصیه می‌کنند.

۲. در صورت لزوم برای DOT ممکن است ۵ روز در هفته تجویز شود. مطالعه‌ای برای مقایسه‌ی ۵ روز در مقابل ۷ روز در هفته وجود ندارد ولی تجربیات فراوانی تأثیر این رژیم را پیشنهاد می‌کنند.

DOT: درمان مشاهده ای مستقیم، EMB: اتامبوتول، HIV: ویروس نقص ایمنی انسانی، INH: ایزونیازید، PZA: پیرازینامید، RIF: ریفامپین.

۵۰ سال، و در ۲/۳٪ افراد ۵۰ ساله و مسن‌تر، اتفاق می‌افتد. خطر بروز هپاتیت در افراد الکلی و احتمالاً در حین بارداری و در دوره پس از زایمان بیش‌تر است. ایجاد هپاتیت ناشی از INH، ادامه مصرف دارو را ممنوع می‌سازد.

نوروپاتی محیطی در ۲۰-۱۰٪ بیمارانی که دوز بیش‌تر از 5mg/kg/d می‌گیرند، مشاهده می‌شود اما با مصرف دوز استاندارد بزرگسال یعنی ۳۰۰mg، ناشایع است. در افرادی که استیله‌کننده آهسته دارو هستند و در بیمارانی که شرایط مستعدکننده‌ای نظیر سوءتغذیه، الکلیسم، دیابت، ایدز و اورمی دارند بروز این عارضه محتمل‌تر است. نوروپاتی به دلیل کمبود نسبی پیریدوکسین رخ می‌دهد. INH دفع پیریدوکسین را تحریک می‌کند و این سمیت با تجویز دوز پایینی از پیریدوکسین به میزان ۱۰mg/d به سهولت برطرف می‌شود. سمیت دستگاه عصبی مرکزی که شیوع کمتری دارد، مشتمل است بر: از دست دادن حافظه، سایکوز، آتاکسی و حملات تشنجی. این اثرات نیز ممکن است به پیریدوکسین پاسخ دهند.

دیگر واکنش‌های متفرقه عبارتند از اختلالات خونی، ایجاد کم‌خونی ناشی از کمبود پیریدوکسین، وزوز گوش و ناراحتی گوارشی.

ریفامپین

ریفامپین یک مشتق نیمه صناعی از ریفامایسین است. ریفامایسین آنتی بیوتیکی است که توسط *Amycolatopsis rifamycinia* تولید می‌شود و قبلاً *استرپتومایسیس مدیترانه*[۱] نام داشت. ریفامپین در آزمایشگاه علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت و برخی گرم منفی‌ها مثل گونه‌های *نایسریا* و *هموفیلوس*، مایکوباکتریاها و کلامیدیاها فعال است. ارگانیسم‌های آسیب‌پذیر با سطح دارویی با کمتر از ۱mcg/mL مهار می‌شوند. جهش یافته‌های مقاوم، در تمام جمعیت‌های میکروبی، با فراوانی حدود $1/10^6$ وجود دارند و در صورت استفاده از ریفامپین به عنوان یک داروی منفرد، به ویژه در بیمارانی که به عفونت فعال مبتلا هستند این ارگانیسم‌های مقاوم به سرعت گزینش می‌شوند. هیچ‌گونه مقاومت متقاطعی با کلاس‌های دیگر داروهای ضد میکروبی وجود ندارد، اما مقاومت متقاطعی با سایر مشتقات ریفامایسین مثل ریفابوتین و ریفاپنتین وجود دارد.

1. Streptomyces mediterranei

مکانیسم عمل، مقاومت و فارماکوکینتیک

ریفامپین به زیرواحد β از RNA پلی‌مراز وابسته به DNA متصل می‌شود و به این ترتیب، ساخت RNA را مهار می‌کند. مقاومت از یکی از چندین جهش نقطه‌ای احتمالی در *rpoB* ژن زیرواحد بتای RNA پلی‌مراز ناشی می‌شود؛ این جهش‌ها اتصال ریفامپین به RNA پلی‌مراز را کاهش می‌دهند. RNA پلی‌مراز انسانی به ریفامپین برای مایکوباکتری‌ها باکتریسید است. این دارو به سهولت به اکثر بافت‌ها و به درون سلول‌های فاگوسیتی نفوذ می‌کند. ریفامپین می‌تواند ارگانیسم‌هایی را نابود کند که دسترسی بسیاری داروهای دیگر به آنها، ضعیف است. نظیر ارگانیسم‌های درون سلولی و ارگانیسم‌هایی که درون حفره‌های ریه و آبسه‌ها جدا مانده‌اند.

ریفامپین پس از مصرف خوراکی به خوبی جذب می‌شود و به طور عمده توسط کبد، به درون صفرا دفع می‌گردد؛ سپس تحت بازچرخش روده‌ای – کبدی قرار می‌گیرد و میزان قابل توجهی به صورت یک متابولیت داستیله به درون مدفوع و مقدار اندکی به درون ادرار دفع می‌شود. تعدیل دوز در نارسایی کلیه یا کبد ضروری نیست. دوزهای معمول، به سطوح سرمی معادل ۵-۷mcg/mL می‌انجامند. ریفامپین به طور گسترده در بافت‌ها و مایعات بدن، توزیع می‌شود. ریفامپین میزان اتصال به پروتئین به نسبت بالایی دارد و غلظت کافی در مایع مغزی – نخاعی فقط در صورت وجود التهاب مننژ به دست می‌آید.

ریفامپین به شدت اغلب ایزوفرم‌های سیتوکروم P450 (1A2، CYP 2C19، 2D6، 2C9، و 3A4) را القا می‌کند که این مطلب، حذف داروهای متعدد دیگری از جمله متادون، ضد انعقادها، سیکلوسپورین، برخی ضد تشنج‌ها، مهارکننده‌های پروتئاز، ضد بارداری، برخی مهارکننده‌های معکوس ترانس‌کریپتاز غیرنوکلئوزیدی و بسیاری دیگر را افزایش می‌دهد (فصل‌های ۴ و ۶۶ را ملاحظه کنید). تجویز هم‌زمان ریفامپین سطح سرمی این داروها را به شدت کاهش می‌دهد.

کاربردهای بالینی

الف) عفونت‌های مایکوباکتریایی

ریفامپین معمولاً با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم در روز (۱۰mg/kg/d) به صورت خوراکی تجویز می‌شود و باید همراه با INH یا داروهای ضد سل دیگر تجویز شود تا از پیدایش مایکوباکتری‌های مقاوم به دارو، در افراد مبتلا به سل فعال پیش‌گیری شود. در برخی درمان‌های با دوره کوتاه، ۶۰۰mg ریفامپین دو بار در هفته تجویز می‌شود. مصرف ریفامپین به میزان ۶۰mg روزانه یا دو بار در هفته برای ۶ ماه به همراه سایر داروها در درمان برخی از عفونت‌های مایکوباکتریایی آتیپیک و جذام مؤثر است. ریفامپین با دوز ۶۰۰mg در روز به مدت ۴ ماه به عنوان داروی منفرد جایگزینی برای INH در درمان سل نهفته برای بیمارانی که نمی‌توانند INH مصرف کنند، یا افرادی که با فرد مبتلا به سل فعال ناشی از یک سویه مقاوم به INH و حساس به ریفامپین، مواجهه داشته‌اند، محسوب می‌شود.

ب) سایر موارد مصرف

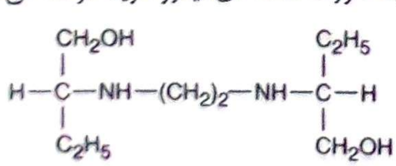
ریفامپین در سایر عفونت‌های باکتریایی نیز به کار می‌رود. یک دوز خوراکی به مقدار ۶۰۰mg روزی دو بار به مدت ۲ روز، می‌تواند وضعیت ناقل مننگوکوک را از بین ببرد. ریفامپین با دوز ۲۰mg/kg/d به مدت ۴ روز (حداکثر ۶۰۰mg)، به عنوان پیش‌گیری در اطرافیان کودکان دچار بیماری ناشی از *هموفیلوس آنفلوانزا* نوع b به کار می‌رود. ریفامپین به همراه یک داروی دوم، برای ریشه‌کن کردن وضعیت ناقل استافیلوکوک به کار می‌رود. هم‌چنین درمان چند دارویی با ریفامپین، برای درمان عفونت‌های استافیلوکوکی جدی نظیر استئومیلیت، عفونت‌های مفاصل مصنوعی و آندوکاردیت دریچه مصنوعی استفاده می‌شود.

واکنش‌های نامطلوب

ریفامپین یک رنگ پرتقالی بی‌ضرر به ادرار، عرق و اشک می‌دهد (عدسی‌های نرم تماسی ممکن است به طور پایدار رنگی شوند). عوارض جانبی گاهگاه آن عبارتند از: بثورات، ترومبوسیتوپنی و نفریت. ریفامپین ممکن است باعث یرقان کلستاتیک و گاهی هپاتیت شود. ریفامپین به طور شایع باعث پروتئینوری از نوع زنجیره سبک می‌شود. ریفامپین اگر کمتر از دو بار در هفته تجویز شود می‌تواند یک سندرم شبه آنفلوانزا ایجاد کند که با تب، لرز، درد عضلانی، کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی مشخص می‌شود. گاهی‌اوقات مصرف این دارو با نکروز حاد توبولی همراه است.

اتامبوتول

اتامبوتول یک ترکیب صناعی، محلول در آب، پایدار در برابر حرارت است و ایزومر راست‌گرد ساختاری می‌باشد که در شکل نشان داده شده است و به صورت نمک دی‌هیدروکلرید عرضه می‌شود.



Ethambutol

مکانیسم عمل و کاربردهای بالینی

اتامبوتول، آرابینوزیل ترانسفرازهای مایکوباکتریایی که به وسیله اوپرون *embCAB* رمزگذاری می‌شوند را مهار می‌کند. آرابینوزیل ترانسفرازها در واکنش پلیمریزاسیون آرابینوگلیکان دخیل هستند که

یک جزء اساسی در دیواره سلول مایکوباکتریایی است. مقاومت نسبت به اتامبوتول ناشی از جهش‌هایی است که موجب بیان بیش از حد محصولات ژن *emb* یا تغییرات ساختاری ژن *embB* می‌شوند. سویه‌های حساس *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* و سایر مایکوباکتری‌ها در آزمایشگاه توسط اتامبوتول با غلظت ۱-۵mcg/mL مهار می‌شوند.

اتامبوتول به خوبی از روده جذب می‌شود. پس از خوردن ۲۵mg/kg، حداکثر سطوح خونی معادل ۲-۵mcg/mL در عرض ۲ تا ۴ ساعت به دست می‌آید. حدود ۲۰٪ دارو از طریق مدفوع و ۵۰٪ آن از طریق ادرار به صورت تغییرنیافته دفع می‌شود. اتامبوتول در صورت نارسایی کلیه، تجمع می‌یابد و اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰mL/min باشد، دوز دارو باید به سه بار در هفته کاهش داده شود. اتامبوتول فقط در صورتی که مننژها ملتهب باشند، از سد خونی – مغزی عبور می‌کند. غلظت دارو در مایع مغزی – نخاعی بسیار متغیر است و در زمینه التهاب مننژ در محدوده ۴٪ تا ۶۴٪ میزان سرمی متفاوت است.

مانند همه داروهای ضد سل، مقاومت به اتامبوتول – هنگامی که این دارو به تنهایی مصرف شود – به سرعت پدیدار می‌شود. بنابراین، اتامبوتول همواره به همراه داروهای ضد سل دیگر تجویز می‌شود. اتامبوتول هیدروکلرید برای درمان سل فعال معمولاً به مقدار ۱۵-۲۵mg/kg، به صورت یک دوز منفرد روزانه به همراه INH یا ریفامپین تجویز می‌شود. برای درمان مننژیت سلی می‌توان از دوزهای بالاتر استفاده کرد. دوزهای بالاتر اتامبوتول در رژیم‌های دوزی متناوب برای درمان‌های مشاهده‌ای مستقیم استفاده می‌شود مثلاً به صورت ۲۵-۳۰mg/kg سه بار در هفته یا ۵۰mg/kg به صورت هفته‌ای دو بار به کار می‌رود.

واکنش‌های نامطلوب

افزایش حساسیت نسبت به اتامبوتول نادر است. شایع‌ترین عارضه نامطلوب جدی، نوریت رتروبولبار است که باعث از دست رفتن حدت بینایی و کوررنگی قرمز – سبز می‌شود. بروز این عارضه جانبی وابسته به دوز، با مصرف دوزهای ۲۵mg/kg/d که به مدت چندین ماه ادامه یافته باشد، محتمل‌تر است. در دوزهای ۱۵mg/kg/d یا کمتر، اختلالات بینایی تقریباً در ۲٪ بیماران رخ می‌دهد که معمولاً بعد از حداقل یک ماه درمان اتفاق می‌افتد. سنجش دوره‌ای حدت بینایی و تشخیص رنگ در ابتدای درمان و ماهانه به خصوص در بیمارانی که دوزهای بالاتر دارو را مصرف می‌کنند و یا عملکرد کلیوی آنها اختلال دارد، توصیه می‌شود. مصرف اتامبوتول در کودکان بسیار کم‌سن که ارزیابی حدت بینایی و تشخیص رنگ قرمز – سبز توسط آنها ممکن نباشد، به طور نسبی ممنوع است.

پیرازینامید

پیرازینامید (PZA) هم‌خانواده نیکوتین‌آمید است و تنها در درمان سل به کار می‌رود. این دارو پایدار و اندکی محلول در آب است. در pH خنثی، این دارو غیرفعال است، اما در pH=۵/۵ و با غلظت تقریبی ۲۰mcg/mL باسیل‌های سل را مهار می‌کند. این دارو توسط ماکروفاژها برداشت شده، باسیل‌های مقیم در محیط اسیدی لیزوزوم‌ها را می‌کشد.



Pyrazinamide (PZA)

مکانیسم عمل و کاربردهای بالینی

پیرازینامید توسط پیرازینامید مایکوباکتریایی – که به وسیله *pncA* رمزگذاری می‌شود – به اسید پیرازینوئیک مبدل می‌گردد که شکل فعال دارو است. پیرازینوئیک اسید متابولیسم و عملکرد انتقالی غشای سلولی مایکوباکتریایی را مختل می‌کند. مقاومت به این دارو می‌تواند از اختلال برداشت پیرازینامید یا جهش در ژن *pncA* ناشی شود که سبب اختلال در تبدیل PZA به شکل فعال آن می‌شود.

غلظت سرمی ۳۰-۵۰mcg/mL، با مصرف دوز خوراکی ۲۵mg/kg/d پس از ۱-۲ ساعت به دست می‌آید. PZA به خوبی از دستگاه گوارش جذب می‌شود و به طور گسترده در بافت‌های بدن از جمله مننژهای ملتهب توزیع می‌شود. نیمه عمر آن ۸ تا ۱۱ ساعت است. داروی مادر در کبد متابولیزه می‌شود، اما کلیه‌ها متابولیت‌ها را دفع می‌کنند؛ بنابراین در بیماران همودیالیزی یا در بیمارانی که کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰mL/min دارند، دوز پیرازینامید ۲۵-۳۵mg/kg سه بار در هفته (به طور روزانه نیست) می‌باشد. در افرادی که عملکرد کلیوی طبیعی دارند، دوز ۳۰-۵۰mg/kg دو یا سه بار در هفته به کار می‌رود.

PZA یک داروی مهم خط اول درمان همراه با ایزونیازید و ریفامپین در دوره‌های درمانی کوتاه‌مدت (یعنی ۶ ماهه) است و داروی «استریلیزه‌کننده» نام دارد و علیه ارگانیسم‌های مقیم در داخل سلول، که موجب شعله‌ور شدن مجدد بیماری می‌شوند فعال است. مقاومت به پیرازینامید در باسیل‌های سل، به طور نسبی به سهولت ایجاد می‌شود، اما هیچ مقاومت متقاطعی با ایزونیازید یا سایر داروهای ضد مایکوباکتریایی وجود ندارد.

واکنش نامطلوب

اثرات نامطلوب اصلی پیرازینامید عبارتند از سمیت کبدی (در ۱-۵٪ بیماران)، تهوع، استفراغ، تب ناشی از دارو، حساسیت به نور و

هیپراوریسمی؛ مورد آخر همواره اتفاق می‌افتد و در صورتی که بیماران فاقد علامت باشند، دلیلی برای قطع درمان نیست.

داروهای خط دوم درمان در سل

داروهای جایگزین که در زیر فهرست می‌شوند، معمولاً فقط در این موارد مدنظر قرار می‌گیرند: (۱) در صورت مقاومت بیماری به داروهای خط اول؛ (۲) در صورت شکست پاسخ بالینی به درمان متداول؛ و (۳) در مواردی که واکنش‌های نامطلوب خطرناک و محدودکننده درمان وجود داشته باشد. راهکارهایی تخصصی جهت چالش با عوارض سمّی این داروهای خط دوم مورد نیاز است. در مورد بسیاری از داروها که در زیر فهرست شده‌اند، دوزاژ، بروز مقاومت و سمیت در درازمدت، به طور کامل بررسی و تعیین نشده‌اند.

استرپتومایسین

مکانیسم عمل و ویژگی‌های فارماکولوژیک دیگر استرپتومایسین، که آمینوگلیکوزید است، در فصل ۴۵ مورد بحث قرار گرفته‌اند. دوز تیپیک بزرگسالان 1g در روز (15mg/kg/d) است. در بیماران همودیالیزی یا افرادی که کلیرانس کراتینین کمتر از 30mL/min دارند، دوز 15mg/kg دو یا سه بار در هفته تجویز می‌شود. در آزمایشگاه، اکثر باسیل‌های سل توسط استرپتومایسین با غلظت 1–10mcg/mL مهار می‌شوند. گونه‌های غیرسلی میکوباکتری‌ها غیر از مجموعه *مایکوباکتریوم آویوم* (MAC) و *مایکوباکتریوم کانزاسی* مقاوم هستند. همه جمعیت‌های بزرگ باسیل سل، دارای تعدادی ارگانیسم جهش‌یافته مقاوم به استرپتومایسین هستند. به طور میانگین، می‌توان انتظار داشت که ۱ مورد در هر 10^8 باسیل سل، نسبت به استرپتومایسین با سطح 10–100mcg/mL مقاوم باشد. مقاومت می‌تواند به دلیل یک جهش نقطه‌ای در ژن *rpsL* که پروتئین ریبوزومی S12 را رمزگذاری می‌کند، یا ژن *rrs* که RNA ریبوزومی 16S را رمزگذاری می‌کند، باشد که سبب تغییر جایگاه اتصال ریبوزومی می‌شود.

استرپتومایسین به خوبی به درون سلول‌ها نفوذ نمی‌کند و به طور عمده در برابر باسیل‌های سل خارج سلولی فعال است. استرپتومایسین در صورت التهاب مننژها، از سد خونی – مغزی عبور می‌کند و به غلظت‌های درمانی می‌رسد.

کاربرد بالینی در سل

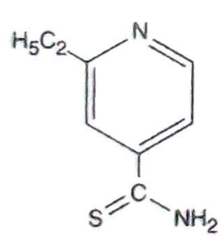
سولفات استرپتومایسین به عنوان داروی تزریقی در درمان عفونت‌های مقاوم به سایر داروها یا در موارد نیاز به فرم تزریقی دارو به کار می‌رود. دوز معمول دارو 15mg/kg/d عضلانی یا داخل وریدی روزانه برای بزرگسال‌ها (20-40mg/kg/d برای اطفال که نباید فراتر از 1g باشد) به مدت چندین هفته؛ پس از آن، 15mg/kg دو یا سه بار در هفته به مدت چندین ماه. غلظت‌های سرمی حدود 40mcg/mL، ظرف ۶۰–۳۰ دقیقه پس از تزریق دوز 15mg/kg در داخل عضله به دست می‌آیند. همواره داروهای دیگر به طور همزمان با این دارو تجویز می‌شوند تا از بروز مقاومت جلوگیری گردد.

واکنش‌های نامطلوب

استرپتومایسین دارای سمیت گوشی و کلیوی است. سرگیجه و از دست دادن شنوایی شایع‌ترین عوارض جانبی هستند و ممکن است همیشگی باشند. سمیت، وابسته به دوز است و خطر بروز آن در افراد مسن بیش‌تر است. مانند همه آمینوگلیکوزیدها، دوز این دارو باید برحسب کارکرد کلیه تعدیل شود (فصل ۴۵ را ببینید). هرگاه که ممکن باشد، با محدودکردن درمان به حداکثر ۶ ماه، می‌توان از سمیت دارو کاست.

اتیونامید (Ethionamide)

اتیونامید از نظر شیمیایی به ایزونیازید مرتبط است و این دارو نیز ساخت اسیدهای میکولیک را متوقف می‌سازد. اتیونامید به خوبی در آب حمل نمی‌شود و فقط به شکل خوراکی موجود است. این دارو توسط کبد متابولیزه می‌شود.



Ethionamide

اکثر باسیل‌های سل در آزمایشگاه، توسط اتیونامید با غلظت 2/5mcg/mL یا کمتر، مهار می‌شوند. برخی گونه‌های دیگر از مایکوباکتری‌ها نیز توسط اتیونامید با غلظت 10mcg/mL مهار می‌شوند. غلظت سرمی حدود 1–5mcg/mL در پلاسما و بافت‌ها، با مصرف دوز 1g/d به دست می‌آید. غلظت دارو در مایع مغزی – نخاعی، مساوی غلظت آن در سرم است.

اتیونامید در آغاز با دوز 250mg یک بار در روز تجویز می‌شود که سپس مقادیر ۲۵۰ میلی‌گرم به آن افزوده می‌گردد تا – در صورت امکان – به دوز توصیه شده 1g/d (یا 15mg/kg/d) برسد. دوز 1g/d اگرچه به طور نظری مطلوب است، به ندرت تحمل می‌شود و علت آن تحریک معده و علایم عصبی است که رخ می‌دهند و در اغلب موارد دوز روزانه قابل تحمل را به -750mg

۵۰۰، محدود می‌کنند. اتیونامید سمیت کبدی نیز دارد. ممکن است تجویز پیریدوکسین سبب رفع علایم عصبی شود.

مقاومت به اتیونامید به عنوان یک داروی منفرد – در آزمایشگاه و در بدن – به سرعت ایجاد می‌شود. مقاومت متقاطع می‌تواند به میزان کم بین ایزونیازید و اتیونامید، وجود داشته باشد.

کاپریومایسین (Capreomycin)

کاپریومایسین یک آنتی‌بیوتیک پپتیدی مهارکننده‌ی تولید پروتئین است که از *استرپتومایسس کاپرئولوس* به دست می‌آید. تزریق روزانه 15mg/kg به صورت عضلانی، سطح خونی را به 35-45mcg/mL می‌رساند. در آزمایشگاه چنین غلظت‌هایی برای بسیاری از مایکوباکتری‌ها – از جمله سویه‌های مقاوم به چند دارو از *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* – مهارکننده است.

کاپرومایسین (15mg/kg/d) یک داروی تزریقی مهم برای درمان سل مقاوم به دارو است. سویه‌های *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* که به استرپتومایسین مقاوم هستند. معمولاً به کاپریومایسین حساس می‌باشند. بعضی از آمارها حاکی از مقاومت متقاطع گونه‌های مقاوم به آمیکاسین و کانامایسین می‌باشد. در صورت بروز مقاومت به کاپریومایسین احتمالاً ناشی از یک جهش در rrs، *eis*، یا tlyA است.

کاپریومایسین، دارای سمیت گوشی و کلیوی است. وزوز گوش، ناشنوایی و اختلالات دهلیزی اتفاق می‌افتند. تزریق دارو باعث درد موضعی قابل توجهی می‌شود و ممکن است آبسه‌های استریل ایجاد شوند.

دوز معمول کاپریومایسین 15mg/kg/day در ابتدا است که بعد از آن‌که پاسخ ابتدایی با تجویز دوز روزانه حاصل شد، این مقدار به دو یا سه بار در هفته کاهش داده می‌شود. رژیم دارویی متناوب خطر ایجاد سمیت دارو را به حداقل می‌رساند.

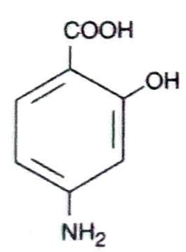
سیکلوسرین (Cycloserine)

سیکلوسرین آنالوگ ساختمانی D- آلانین است که مهارکننده ساخت دیواره سلولی می‌باشد و در فصل ۴۳ بحث شد. غلظت 15-20mcg/mL بسیاری از سویه‌های *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* را مهار می‌کند. دوز سیکلوسرین در سل، 0/5-1g در روز در دوز منقسم خوراکی می‌باشد. دارو به طور وسیع در بافت‌هایی مثل سیستم عصبی مرکزی توزیع می‌شود. سیکلوسپورین توسط کلیه پاکسازی می‌شود و دوز آن در صورتی که کلیرانس کراتینین کمتر از 50mL/min باشد، باید به نصف کاهش یابد. می‌توان دارو را به صورت 500mg سه بار در هفته تجویز کرد.

جدی‌ترین اثرات سمی عبارتند از نوروپاتی محیطی و اختلال کارکرد دستگاه عصبی مرکزی که افسردگی و واکنش‌های سایکوتیک را شامل می‌شود. برای کاهش سمیت عصبی باید پیریدوکسین با دوز 150mg/d یا بالاتر همراه با سیکلوسرین تجویز شود. شایع‌ترین عوارض جانبی که به طور عمده در ۲ هفته نخست درمان مشاهده می‌شوند، در ۲۵٪ یا میزان بیش‌تری از بیماران و به ویژه در صورت مصرف دوزهای بالاتر که منجر به حداکثر غلظت سرمی بیش‌تر از 35mcg/mL می‌شود، روی می‌دهند. پایش حداکثر سطوح سرمی می‌تواند این عوارض را به حداقل برساند. حداکثر سطح سرمی پس از ۲ تا ۴ ساعت از مصرف دارو حاصل می‌شود. طیف توصیه شده برای حداکثر غلظت‌های سرمی 20-35mcg/mL است.

اسید آمینوسالیسیلیک[1] (PAS)

PAS یک آنتاگونیست ساخت فولات است که تقریباً فقط بر علیه *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* مؤثر است. این دارو از نظر ساختمانی، مشابه PABA است و احتمالاً مکانیسمی مشابه سولفونامیدها دارد (فصل ۴۶). در آمریکا، PAS به صورت تجاری در بسته‌های 4g به صورت گرانول‌های با عملکرد تأخیری[2] می‌باشد. به منظور حفاظت از پوشش با عملکرد تأخیری، گرانول‌ها باید در سس سیب یا ماست حل شده و یا در آب‌میوه کاملاً هم زده شد، و تمام این مایع خورده شود.



Aminosalicylic acid (PAS)

در آزمایشگاه باسیل‌های سل معمولاً به وسیله PAS با غلظت 1-5mcg/mL مهار می‌شوند. PAS به سهولت از دستگاه گوارش جذب می‌شود. سطح سرمی دارو ۶ ساعت پس از یک دوز ۴ گرمی خوراکی، به 20-60mcg/mL می‌رسد. دوز دارو، 8-12g روزانه به صورت خوراکی برای بزرگسالان و 300mg/kg/d برای کودکان است که در دو یا سه دوز منقسم تجویز می‌شود. این دارو به طور گسترده در بافت‌ها و مایعات بدن، به جزمایع مغزی – نخاعی، توزیع می‌شود. PAS به سرعت از طریق ادرار دفع می‌شود که بخشی از آن به صورت PAS فعال و بخش دیگر به صورت ترکیب استیله و سایر فراورده‌های متابولیک است. برای اجتناب از تجمع

1. Delayed Release
2. Amino salicylic acid (PAS)

دارو در نارسایی کلیه، حداکثر دوز 4g دو بار در روز است که در کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰۰mL/min تجویز می‌شود. غلظت PAS در ادرار به مقادیر بسیار بالایی می‌رسد و می‌تواند باعث ایجاد کریستالوری شود.

کاربرد PAS در آمریکا ناشایع است زیرا سایر داروهای خوراکی بهتر تحمل می‌شوند. علایم گوارشی شایع هستند و تجویز گرانول‌های با عملکرد تأخیری به همراه غذا و به همراه آنتی‌اسیدها می‌تواند باعث تخفیف آنها شود. زخم پپتیک و خونریزی ممکن است رخ دهد. واکنش‌های افزایش حساسیتی به صورت تب، درد مفصل، بثورات پوستی، بزرگی کبد و طحال، هپاتیت، آدنوپاتی، و گرانولوسیتوپنی تظاهر می‌کنند و اغلب موارد پس از ۳ تا ۸ هفته درمان با PAS ایجاد می‌شوند که در این صورت، لازم است تجویز PAS به صورت موقت یا دایم، متوقف شود.

کانامایسین و آمیکاسین

آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی در فصل ۴۵ بحث شدند. کانامایسین برای درمان سل ناشی از سویه‌های مقاوم به استرپتومایسین به کار برده شده است، اما در دسترس بودن جایگزین‌هایی با سمیت کمتر (مثل کاپریومایسین و آمیکاسین)، کانامایسین را از دور خارج کرده است.

نقش آمیکاسین در درمان سل، به موازات افزایش میزان شیوع سل مقاوم به چند دارو، افزایش یافته است. شیوع سویه‌های مقاوم به آمیکاسین، اندک است (کمتر از ۵) و اکثر سویه‌های مقاوم به چند دارو، به آمیکاسین حساس باقی می‌مانند. *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* در غلظت‌های 1mcg/mL یا کمتر دارو، مهار می‌شود. آمیکاسین، علیه مایکوباکتری‌های غیرتیپیک نیز مؤثر است. هیچ‌گونه مقاومت متقاطعی بین استرپتومایسین و آمیکاسین وجود ندارد، اما مقاومت به کانامایسین، اغلب بر وجود مقاومت به آمیکاسین نیز دلالت دارد. غلظت سرمی معادل 30-45mcg/mL، در عرض ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از انفوزیون داخل وریدی یا تزریق عضلانی 15mg/kg از دارو، به دست می‌آید. آمیکاسین برای درمان سلی مورد مصرف دارد که به گمان یا به یقین، توسط سویه‌های مقاوم به استرپتومایسین یا مقاوم به چند دارو ایجاد شده باشد. برای درمان موارد مقاوم به دارو، آمیکاسین باید به همراه حداقل یک داروی دیگر و به طور ارجح دو یا سه داروی دیگر که ارگانیسم جدا شده به آن حساس باشد، به کار رود. دوز توصیه شده 15mg/kg است که ابتدا روزانه تجویز می‌شود و سپس به صورت دو یا سه بار در هفته ادامه می‌یابد.

فلوئوروکینولون‌ها

سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، گاتی‌فلوکساسین، و موکسی‌فلوکساسین، علاوه بر فعالیت بر ضد بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی (فصل ۴۶)، سویه‌های از *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* را در غلظت‌های کمتر از 2mcg/mL مهار می‌کنند. موکسی‌فلوکساسین مؤثرترین دارو از این میان علیه *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* در آزمایشگاه است. لووفلوکساسین قدری از سیپروفلوکساسین علیه *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* فعال‌تر است، در حالی که سیپروفلوکساسین علیه مایکوباکتری‌های آتیپیک اندکی مؤثرتر است.

فلوئوروکینولون‌ها داروهای مهم هستند که در حال حاضر به منابع درمانی علیه سل – به ویژه مقاوم به داروهای خط اول – افزوده شده‌اند. سازمان جهانی بهداشت استفاده از فلوئوروکینولون‌های نسل بعد مثل موکسی‌فلوکساسین یا لووفلوکساسین را توصیه می‌کند. اگر یک فلوئوروکینولون به عنوان یک داروی منفرد به کار رود، به سرعت مقاومت نسبت به آن ایجاد می‌شود که می‌تواند از یکی از چندین جهش نقطه‌ای منفرد در زیرواحد gyrase A ناشی شود. بنابراین، این داروها باید به همراه دو یا چند داروی فعال دیگر به کار روند. معمولاً، مقاومت به یک فلوروکینولون نشان‌دهنده‌ی مقاومت به کلاس آن دارو است. ولی موکسی‌فلوکساسین فعالیت خود را در گونه‌های مقاوم به افلوکساسین حفظ می‌کند. دوز لووفلوکساسین، 500-750mg به صورت تک‌دوز روزانه است. و بعضی از پزشکان در صورت تحمل، دوز آن را تا 1000mg در روز افزایش می‌دهند. دوز موکسی‌فلوکساسین 400mg در روز است. بعضی از متخصصین اندازه‌گیری اوج غلظت سرمی دارو را توصیه می‌کنند. سطح پیش‌بینی شده حدوداً ۲ ساعت بعد از مصرف لووفلوکساسین 8-12mcg/mL است که در مورد موکسی‌فلوکساسین این رقم 3-5mcg/mL می‌باشد.

لینزولید

لینزولید (در فصل ۴۴ بحث شد) در آزمایشگاه سویه‌هایی از *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* را در غلظت 4-8mcg/mL مهار می‌کند. این دارو به غلظت‌های داخل سلولی مناسب می‌رسد و در مدل‌های تجربی سل در موش مؤثر است. لینزولید به همراه دیگر داروهای خط دوم و سوم، برای درمان بیماران مبتلا به سل ناشی از سویه‌های مقاوم به چند دارو به کار رفته است. در این موارد، منفی شدن کشت‌های خلط با مصرف لیزولید مرتبط بود. عوارض جانبی قابل توجه از جمله سرکوب مغز استخوان و نوروپاتی محیطی و بینایی برگشت‌ناپذیر، در پی دوره‌های درازمدت درمان که برای بهبود سل ضروری هستند، گزارش شده‌اند. یک دوز 600mg (بزرگسال) یک بار در روز (نصف این دوز برای درمان دیگر عفونت‌های باکتریایی مصرف می‌شود) کافی به نظر می‌رسد و ممکن است سبب کاهش عوارض جانبی شود. متخصصین

پیریدوکسین مکمل را برای بیمارانی که تحت درمان با لیزولید هستند، توصیه می‌کنند. با وجود آن که اهمیت لینزولید به عنوان یک داروی جدید در درمان توبرکولوز قابل اثبات است، در حال حاضر از این دارو باید تنها برای درمان آن دسته از سویه‌های مقاوم به چند دارو استفاده کرد که نسبت به چند داروی دیگر خط اول و دوم درمان نیز مقاوم باشند. معمولاً این دارو در بیمارانی که داروهای سروتونرژیک را به صورت توأم مصرف می‌کنند، به دلیل نگرانی از ایجاد سندرم سروتونین، تجویز نمی‌شود.

ریفابوتین

این آنتی‌بیوتیک از ریفامایسین مشتق می‌شود و هم‌خانواده ریفامپین است. این دارو فعالیت قابل توجهی علیه *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس*، MAC و *مایکوباکتریوم فورتوتیوم* دارد. فعالیت آن مشابه ریفامپین است و در عمل مقاومت متقاطع کاملی با ریفامپین دارد. در آزمایشگاه، ممکن است برخی از سویه‌های مقاوم به ریفامپین به ریفابوتین حساس باشند، اما در بدن چنین امری محتمل نیست، زیرا اساس مولکولی مقاومت – جهش *rpoB* – در این دو دارو یکسان است. ریفابوتین هم سوبسترا و هم القاکننده آنزیم‌های سیتوکروم P450 می‌باشد. از آنجایی که این دارو القاکننده ضعیف این آنزیم است، برای درمان سل بیماران آلوده به عفونت HIV که تحت درمان با داروهای ضد ویروسی مهارکننده پروتئاز یا یک مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی (مانند افاویرنز) می‌باشند و آنها نیز سوبستراهای سیتوکروم P450 یا سوبسترای گلوکورونیل ترانسفراز UDP (UGT) هستند، جایگزین ریفامپین می‌شود.

دوز تیپیک ریفابوتین ۳۰۰mg/d است، مگر این‌که بیمار تحت درمان با مهارکننده پروتئاز باشد که در این صورت، دوز دارو باید معمولاً تا نصف کاهش یابد. در صورت مصرف افاویرنز (که آن هم القاکننده‌ی سیتوکروم P450 است)، دوز ریفابوتین ۶۰۰mg/d خواهد بود. این دارو در نارسایی کلیه شدید در بدن تجمع یافته و دوز آن در این موارد در صورتی که کلیرانس کراتی‌نین کمتر از ۳۰mL/min باشد باید تا نصف کاهش یابد. میزان سمیت کبدی و یا ایجاد راش در ریفابوتین و ریفامپین مشابه است. این دارو می‌تواند سبب لکوپنی، ترومبوسیوپنی و نوریت اپتیک نیز گردد. ریفاپنتین یک آنالوگ ریفامپین است. این دارو علیه *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* و MAC مؤثر است. ریفاپنتین همانند همه‌ی ریفامایسین‌ها، یک مهارکننده RNA پلیمراز باکتریایی است و مقاومت متقاطع بین ریفامپین و ریفاپنتین کامل است. ریفاپنتین همانند ریفامپین، القاکننده قوی آنزیم‌های سیتوکروم P450 است و الگوی تداخل دارویی آنها مشابه است. اما، هنگامی که این دارو به صورت متناوب تجویز شود، در مقایسه با ریفامپین، متابولیسم سایر داروها را کمتر القا می‌کند. سمیت این دارو نیز مشابه ریفامپین می‌باشد. نیمه عمر حذفی ریفاپنتین و متابولیت فعال آن از نظر میکروبیولوژیکی (۲۵- دزاستیل ریفاپنتین) ۱۳ ساعت است. ریفاپنتین با دوز آن ۶۰۰mg یک یا دو بار در هفته است (۱۰mg/kg) برای درمان سل ناشی از سویه‌های حساس به ریفامپین تنها در طی مرحله تداوم درمان به کار می‌رود (یعنی بعد از ۲ ماه نخست و به طور مطلوب بعد از منفی شدن کشت خلط) به کار می‌رود. ولی در مقایسه با رژیم استاندارد بر پایه ریفامپین، تأثیر کمتری دارد. دستورالعمل‌های مروری برای توبرکلوز حساس به دارو که در سال ۲۰۱۶ چاپ شده است عقیده‌ای برخلاف این موارد دارد. به ویژه، استفاده از آن در بیمارانی که در معرض خطر بالای شکست درمان هستند مثل آنها که کشت‌های مثبت را در انتهای فاز فشرده درمان داشته‌اند و مواردی که شواهدی از کاویته در رادیوگرافی قفسه سینه دارند، ممنوع است. ریفاپنتین نباید برای درمان سل فعال در افراد آلوده به HIV به کار رود، که به دلیل میزان بالای شعله‌ور شدن غیرمنتظره‌ی بیماری در اثر ارگانیسم‌های مقاوم به ریفامپین است. ریفاپنتین به صورت یک بار در هفته به مدت ۳ ماه به همراه ایزونیازید با دوز ۹۰۰mg به کار می‌رود و دوره‌ی درمانی کوتاه مؤثری برای عفونت نهفته سل به شمار می‌رود.

بداکوئیلین[1]

بداکوئیلین که یک دی‌آریل کینولین است، نخست داروی دارای یک مکانیسم عملکرد جدید بر علیه *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* محسوب می‌شود که از سال ۱۹۷۱ مورد تأیید قرار گرفته است. بداکوئیلین تولید آدنوزین ′۵- تری‌فسفاتاز (ATP) را در درون مایکوباکتری مهار می‌کند و در آزمایشگاه هم علیه باسیل‌هایی که در حال نسخه‌برداری نیستند فعال است. این دارو در مدل‌های موشی مبتلا به سل دارای فعالیت باکتریسیدی و استریلیزه‌کنندگی است. مقاومت متقاطعی مابین بداکوئیلین و کلوفازیمین گزارش شده است که احتمالاً به دلیل عملکرد پمپ جریان چند سوبسترایی[2] MmpL5 می‌باشد. و سایر داروهای مورد استفاده در درمان سل وجود ندارد.

در صورت تجویز این دارو به همراه غذاهای حاوی میزان چربی بالا، حداکثر غلظت پلاسمایی و مواجهه پلاسمایی با دارو حدود دو برابر می‌شود. بداکوئیلین میزان اتصال به پروتئین بالایی دارد (بیش از ۹۹ درصد) و به طور عمده توسط سیستم سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود و راه اصلی دفع آن از طریق مدفوع است.

---

1. Multisubstrate efflux pump
2. Bedaquiline

جدول ۳–۴۷. ویژگی‌های بالینی و انتخاب‌های درمانی برای عفونت‌های ناشی از مایکوباکتری‌های آتیپیک

گونه	ویژگی‌های بالینی	انتخاب‌های درمانی
M kansasii	مشابه سل است	آمیکاسین ، کلاریترومایسین، ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول، تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول، موکسی‌فلوکساسین، استرپتومایسین
M marinum *M Scrofulaceum*	بیماری پوستی گرانولومی	آمیکاسین، کلاریترومایسین، اتامبوتول، داکسی‌سیکلین، لووفلوکساسین، مینوسیکلین، ریفامپین، تری‌متوپریم – سلوفامتوکسازول
مجموعه *M avium (MAC)*	آدنیت گردنی در کودکان	آمیکاسین، اریترومایسین (یا ماکرولیدی دیگر)، ریفامپین، استرپتومایسین. (در آوردن به روش جراحی، اغلب سبب بهبود می‌شود و درمان انتخابی است)
M chelonae	بیماری ریوی در بیماران مبتلا به بیماری ریوی مزمن؛ عفونت منتشر در ایدز	آمیکاسین، آزیترومایسین، کلاریترومایسین، اتامبوتول، ریفابوتین، موکسی‌فلوکساسین آمیکاسین داکسی‌سیکلین، ایمی‌پنم، لینزولید، ماکرولیدها، توبرامایسین
M fortuitum	آبسه، مجرای سینوسی، زخم، عفونت استخوان، مفصل، تاندون	آمیکاسین، سفوکسیتین، سیپروفلوکساسین، داکسی‌سیکلین، ایمی‌پنم، مینوسیکلین، موکسی‌فلوکساسین، افلوکساسین، تری‌متوپریم سولفامتوکسازول
M ulcerans	زخم‌های پوستی	کلاریترومایسین، ایزونیازید، استرپتومایسین، ریفامپین، مینوسیکلین، موکسی‌فلوکساسین (درآوردن به روش جراحی ممکن است مؤثر باشد)

متوسط نیمه عمر نهایی بداکوئیلین و متابولیت اصلی آن (M2) که از لحاظ قدرت ضد میکروبی یک‌چهارم تا یک‌ششم قدرت فعالیت داروی اصلی را دارد، قریب به ۵/۵ ماه است. این مرحله‌ی حذف طولانی‌مدت احتمالاً منعکس‌کننده‌ی آزاد شدن آهسته‌ی بداکوئیلین و M2 از بافت‌های محیطی است. CYP 3A4 ایزوآنزیم‌های اصلی درگیر در متابولیسم بداکوئیلین است و مهارکننده یا القاکننده‌های قوی این آنزیم سبب تداخلات قابل توجه بالینی این دارو می‌شوند.

توصیه‌های اخیر مطرح می‌کنند که بداکوئیلین همراه با دست‌کم سه داروی فعال دیگر می‌توانند به مدت ۲۴ هفته در درمان بزرگسالانی که ابتلای آنها به سل ریوی ناشی از ارگانیسم‌های جدا شده‌ی مقاوم به ایزونیازید و ریفامپین از لحاظ آزمایشگاهی اثبات شده باشد، استفاده شود. دوز توصیه شده برای بداکوئیلین ۴۰۰ میلی‌گرم خوراکی یک بار در روز به مدت دو هفته، و سپس ۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در هفته به مدت ۲۲ هفته خوراکی است که برای رسیدن به حداکثر جذب باید همراه با غذا مصرف شود. شایع‌ترین عارضه جانبی که در ۲۵٪ موارد یا بیش‌تر اتفاق می‌افتد شامل تهوع، آرترالژی و سردرد است. این دارو دارای سمیت کبدی و قلبی است. FDA به دلیل خطر طولانی شدن فاصله QTc و مرگ‌ومیر مرتبط با آن این عارضه را جزو هشدارهای پرخطر black-box قرار داده است. و این دارو تنها باید در بیمارانی تجویز شود که سایر درمان‌ها در آنها اثر ندارد و در بیمارانی که فاکتورهای خطر دیگری مثل اختلالات هدایتی قلب دارند نیز با احتیاط تجویز شود.

■ داروهای مؤثر بر مایکوباکتری‌های غیرسلی

بسیاری از عفونت‌های مایکوباکتریایی که در ایالات متحده در بالین مشاهده می‌شوند، ناشی از مایکوباکتری‌های غیرسلی (NTM) یا "غیرتیپیک" می‌باشند. این ارگانیسم‌ها ویژگی‌های آزمایشگاهی متمایزی دارند، در محیط یافت می‌شوند و در کل قابل انتقال از فردی به فرد دیگر نیستند. به عنوان یک قاعده کلی، این گونه‌های مایکوباکتریایی کمتر از مایکوباکتریوم توبرکولوزیس به داروهای ضد سل حساس هستند. از طرف دیگر، داروهایی نظیر ماکرولیدها، سولفونامیدها و تتراسایکلین که علیه *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* مؤثر نیستند، ممکن است بر سویه‌های غیرتیپیک مؤثر باشند. پیدایش مقاومت در حین درمان نیز در مورد این گونه‌های مایکوباکتریایی مشکل‌ساز است و عفونت فعال باید با ترکیبی از داروها درمان شود. *مایکوباکتریوم کانزاسی* به ریفامپین و اتامبوتول حساس است اما نسبت به INH به طور نسبی حساس است و نسبت به پیرازینامید به طور کامل مقاوم است. یک ترکیب سه دارویی شامل INH، ریفامپین، و اتامبوتول، درمان معمول برای عفونت *مایکوباکتریوم کانزاسی* به حساب می‌آید. چند پاتوژن نمونه، به همراه تظاهرات بالینی و داروهایی که اغلب نسبت به آنها حساس هستند، در جدول ۳–۴۷ ارائه شده‌اند.

مجموعه *مایکوباکتریوم آویوم* (MAC) که شامل *مایکوباکتریوم آویوم* و *مایکوباکتریوم اینتراسلولا* ر است، یک علت مهم و شایع بیماری منتشر در مراحل نهایی ایدز (شمارش CD_4 کمتر از ۵۰ در میکرولیتر) است. آسیب‌پذیری مجموعه MAC به اکثر داروهای ضد سل، بسیار کمتر از *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس*

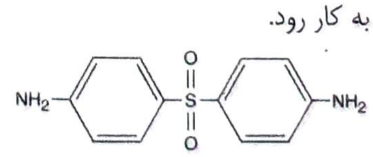
است. ترکیب داروها برای سرکوب کردن عفونت، مورد نیاز است. آزیترومایسین به مقدار ۶۰۰mg-۵۰۰ روزی یک بار یا کلاریترومایسین به مقدار ۵۰۰mg روزی ۲ بار به اضافه اتامبوتول به مقدار ۱۵mg/kg/d، یک رژیم مؤثر و قابل تحمل برای درمان بیماری منتشر است. برخی صاحب‌نظران، مصرف یک داروی سوم به ویژه ریفابوتین ۳۰۰mg روزی یک بار را توصیه می‌کنند. داروهای دیگری که ممکن است مفید باشند، در جدول ۳-۴۷ فهرست شده‌اند. آزیترومایسین و کلاریترومایسین داروهای انتخابی پروفیلاکتیک برای پیش‌گیری از ایجاد MAC منتشر در بیماران مبتلا به ایدز دارای تعداد سلول‌های CD4 کمتر از ۵۰ در هر میکرولیتر محسوب می‌شوند. ریفابوتین با تک‌دوز روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم، میزان بروز باکتریمی MAC را کاهش داده است ولی کمتر از ماکرولیدها مؤثر است.

داروهای مورد استفاده در جذام

مایکوباکتریوم لپره هرگز در محیط آزمایشگاهی کشت نشده است، اما مدل‌های حیوانی نظیر رشد ارگانیسم تزریق شده در پاشنه پای موش ارزیابی آزمایشگاهی داروها را میسر ساخته است. در اینجا فقط داروهایی که وسیع‌ترین کاربرد بالینی را دارند، معرفی شده‌اند. به دلیل گزارش‌های فزاینده از مقاومت به داپسون، درمان جذام با ترکیب داروهای فهرست شده در زیر، توصیه می‌شود.

داپسون (Dapsone) و سایر سولفون‌ها

چندین دارو که ارتباط نزدیکی با سولفونامیدها دارند، به طور مؤثر برای درمان درازمدت جذام به کار گرفته شده‌اند. آن‌که از همه بیش‌تر به کار می‌رود، داپسون (دی‌آمینوفنیل سولفون) است. این دارو – مانند سولفونامیدها – ساخت فولات را مهار می‌کند. مقاومت در جمعیت‌های بزرگ از *مایکوباکتریوم لپره* به طور مثال جذام لپروماتو می‌تواند ایجاد شود به ویژه اگر از دوز پایین دارو استفاده شود. بنابراین، ترکیبی از داپسون، ریفامپین، و کلوفازیمین برای درمان آغازین جذام لپروماتوز، توصیه می‌شود. ترکیبی از داپسون به همراه ریفامپین به طور شایع برای درمان موارد جذام دارای بار پایین ارگانیسم به کار می‌رود. داپسون هم‌چنین ممکن است جهت پیش‌گیری و درمان پنومونی ناشی از *پنوموسیستیس جیرووسی* در مبتلایان به ایدز به کار رود.



Dapsone

سولفون‌ها به خوبی از روده جذب می‌شوند و به طور گسترده در بافت‌ها و مایعات بدن توزیع می‌شوند. نیمه عمر داپسون ۱ تا ۲ روز است و دارو تمایل به احتباس در پوست، عضله، کبد و کلیه دارد. پوستی که به شدت توسط *مایکوباکتریوم لپره* عفونی شده، ممکن است چندین برابر بیش از پوست طبیعی، دارو را در خود حفظ کند. سولفون‌ها به درون صفرا دفع و در روده بازجذب می‌شوند. دفع ادراری، متغیر است و بیش‌تر داروی دفع شده، استیله می‌باشد، در نارسایی کلیه، ممکن است تعدیل دوز دارو ضرورت یابد. دوز معمول برای بزرگسالان در جذام، ۱۰۰mg روزانه است. در کودکان، دوز دارو به نسبت کمتر است که به وزن بستگی دارد.

داپسون معمولاً به خوبی تحمل می‌شود. بسیاری از بیماران، دچار مقداری همولیز می‌شوند، به خصوص اگر مبتلا به کمبود آنزیم گلوکز – ۶– فسفات دهیدروژناز باشند. متهموگلوبینمی شایع است، اما معمولاً از نظر بالینی مشکلی ایجاد نمی‌کند. عدم تحمل گوارشی، تب، خارش، و بثورات گوناگون ایجاد می‌شوند گاهی مشکل است که واکنش به داپسون را از تظاهرات بیماری زمینه‌ای افتراق دهیم. اریتم ندوزوم لپروزوم اغلب در طی درمان جذام لپروماتو با داپسون روی می‌دهد که می‌توان آن را با **تالیدومید** سرکوب کرد (فصل ۵۵).

ریفامپین

ریفامپین (پیش از این مورد بحث قرار گرفته است) با دوز ۶۰۰mg روزانه در درمان جذام بسیار مؤثر است و برای پیشگیری از وقوع مقاومت، به همراه حداقل یک داروی دیگر به کار می‌رود. در درمان چند دارویی، حتی تجویز یک دوز ماهانه معادل ۶۰۰mg ممکن است سودمند باشد.

کلوفازیمین

کلوفازیمین نوعی رنگ و فنازینی است که در درمان جذام حاوی باسیل‌های فراوان که با مثبت شدن اسمیرهای به دست آمده از هر ناحیه از عفونت مشخص می‌شود، به کار می‌رود. مکانیسم عملکرد این دارو هنوز مشخص نشده است. جذب کلوفازیمین از روده متغیر است و قسمت عمده دارو در مدفوع دفع می‌شود. کلوفازیمین به طور گسترده در بافت‌های رتیکولوآندوتلیال و پوست ذخیره می‌شود و ممکن است بلورهای آن درون سلول‌های فاگوسیتی رتیکولوآندوتلیال مشاهده شوند. این دارو به آهستگی از این منابع آزاد می‌شود به طوری که نیمه عمر سرمی آن ممکن است ۲ ماه باشد. دوز رایج آن ۲۰۰mg-۱۰۰ روزانه به صورت خوراکی است. بارزترین اثر ناخواسته، تغییر رنگ پوست و ملتحمه است. عوارض جانبی گوارشی نیز شایع هستند. این دارو امروزه به صورت تجاری در دسترس نیست ولی از طریق برنامه‌های پایدارسازی می‌تواند به دست آید. به عنوان مثال، برنامه دارویی جدید محققان در آمریکا (IND) از طریق برنامه ملی بیماری جذام پایدار شده است. وزارت بهداشت به صورت بین‌المللی می‌تواند مستقیماً از سازمان جهانی بهداشت تقاضا کند.

خلاصه: خط اول داروهای ضد مایکوباکتری

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
ایزونیازید				
	ساخت اسیدهای مایکولیک (یک جزء ضروری در دیواره سلولی مایکوباکتری) را مهار می‌کند.	فعالیت باکتری‌کشی علیه سویه‌های آسیب‌پذیر *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس*	خط اول درمان سل. درمان عفونت نهفته. تأثیر کمتر علیه سایر مایکوباکتری‌ها.	خوراکی، داخل وریدی. پاکسازی کبدی (نیمه عمر ۱ ساعت). سطح فنی‌توئین را کاهش می‌دهد. سمیت: سمیت کبدی، نوروپاتی محیطی (برای پیش‌گیری از آن از پیریدوکسین استفاده می‌شود)
ریفامایسین‌ها				
• ریفامپین	با مهار RNA پلیمراز وابسته به DNA، تولید RNA را متوقف می‌کند.	فعالیت باکتری‌کشی علیه باکتری‌ها و مایکوباکتری‌های آسیب‌پذیر. اگر به عنوان تک‌دارو در درمان عفونت فعال به کار می‌رود، مقاومت به سرعت ظاهر می‌شود.	خط اول درمان سل. عفونت‌های مایکوباکتریایی آتیپیک. • ریشه‌کنی کلونیزاسیون مننگوکوکی، استافیلوکوکی	خوراکی، داخل وریدی. پاکسازی کبدی (نیمه عمر ۳/۵ ساعت). القاکننده قوی سیتوکروم P450. مایعات بدن را به رنگ قرمز درمی‌آورد. سمیت: بثورات، نفریت، ترومبوسیتوپنی، کلستاز، سندرم شبه آنفلوآنزا در صورت تجویز متناوب.
• *ریفابوتین: خوراکی؛ مشابه ریفامپین اما سیتوکروم P450 را کمتر القا می‌کند و تداخل دارویی کمتری دارد.*				
• *ریفاپنتین: خوراکی؛ آنالوگ طولانی‌اثر ریفامپین که در مرحله تداوم درمان سل یا درمان سل نهفته می‌تواند یک بار در هفته تجویز شود.*				
پیرازینامید	به طور کامل شناخته نشده. دارو در شرایط اسیدی لیزوزوم‌های ماکروفاژی به اسیدپیرازینوئیک فعال تبدیل می‌شود.	فعالیت باکتریوستاتیک علیه سویه‌های آسیب‌پذیر *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس*. ممکن است علیه ارگانیسم‌های در حال تقسیم باکتری‌کش باشد.	داروی «استریل کننده» که در ۲ ماه نخست درمان به کار می‌رود. اجازه می‌دهد. که طول دوره درمان به ۶ ماه کاهش یابد.	خوراکی. پاکسازی کبدی (نیمه عمر ۹ ساعت)، اما متابولیت‌ها از طریق کلیه دفع می‌شوند و در مواردی که پاکسازی کراتینین کمتر از ۳۰mL/min باشد، ۳ بار در هفته تجویز می‌شود. سمیت: سمیت کبدی، هیپراوریسمی
اتامبوتول	آرابینوزیل ترانسفرازهای مایکوباکتریایی را مهار می‌کند که در واکنش پلیمریزاسیون آرابینوگلیکان نقش دارند. یک جزء ضروری در دیواره سلولی مایکوباکتری	فعالیت باکتریوستاتیک علیه مایکوباکتری‌های حساس	تا زمانی که حساسیت دارویی گزارش گردد، به عنوان یکی از چهار داروی اصلی تجویز می‌شود. برای عفونت‌های مایکوباکتریایی آتیپیک نیز به کار می‌رود.	خوراکی. پاکسازی مختلط (نیمه عمر ۴ ساعت). دوز را در نارسایی کلیوی باید کاهش داد. سمیت: نوریت رتروبولبار

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
DRUGS USED IN TUBERCULOSIS	
Aminosalicylic acid	Paser
Bedaquiline fumarate	Sirturo
Capreomycin	Capastat
Ethambutol	Generic, Myambutol
Ethionamide	Trecator, Trecator-SC
Isoniazid	Generic
Pyrazinamide	Generic
Rifabutin	Generic, Mycobutin
Rifampin	Generic, Rifadin, Rimactane
Rifapentine	Priftin
Streptomycin	Generic
DRUGS USED IN LEPROSY	
Clofazimine	Lamprene
Dapsone	Generic

*Drugs used against nontuberculous mycobacteria are listed in Chapters 43–46.

منابع

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Provisional CDC Guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62:1.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1650.

Chopra I, Roberts M: Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiol Mol Biol Rev 2001;65:232.

De Vriese AS et al: Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. Clin Infect Dis 2006;42:1111.

Dryden MS: Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. 2011:66(Suppl 4):S7.

File Jr. TM et al: SOLITAIRE-IV: A randomized, double-blind, multicenter study comparing the efficacy and safety of intravenous-to-oral solithromycin to intravenous-to-oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia. Clin Infect Dis 2016;63:1007.

Hancock RE: Mechanisms of action of newer antibiotics for gram-positive pathogens. Lancet Infect Dis 2005;5:209.

Leclerq R: Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis 2002;34:482.

Lee M et al: Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2012;367:1508.

Livermore DM: Tigecycline: What is it, and where should it be used? J Antimicrob Chemother 2005;56:611.

Moran GJ et al: Methicillin-resistant *S aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006;355:666.

Moran GJ et al: Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): A randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2014;14:696.

Prokocimer P et al: Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. JAMA 2013;309:559.

Tasina E et al: Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: A meta-analysis. Lancet Infect Dis 2011;11:834.

Van Bambeke F: Renaissance of antibiotics against difficult infections: Focus on oritavancin and new ketolides and quinolones. Ann Med 2014;46:512.

Wayne RA et al: Azithromycin and risk of cardiovascular death. N Engl J Med 2012;366:1881.

Woytowish MR, Rowe AS: Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. Ann Pharmacother 2013;47:388.

Zuckerman JM: Macrolides and ketolides: Azithromycin, clarithromycin, telithromycin. Infect Dis Clin North Am 2004;18:621.

پاسخ مطالعه‌ی موردی

بیمار باید در آغاز تحت درمان چهار دارویی با ریفامپین، ایزونیازید، پیرازین‌آمید، و اتامبوتول قرار گیرد. هم‌چنین بیمار باید درمان ضد رتروویروسی برای HIV را آغاز کند. اگر رژیم ضد رتروویروسی بر پایه مهارکننده پروتئاز جهت درمان HIV بیمار به کار رود، باید از ریفابوتین به جای ریفامپین استفاده کرد زیرا این دارو تداخل جدی با مهارکننده‌های پروتئاز دارد. اگر دولوتگراویر انتخاب شود، به صورت دو بار در روز تجویز می‌شود چرا که با ریفامپین واکنش متقاطع دارد. ریفابوتین می‌تواند به جای ریفامپین استفاده شود و دولوتگراویر فقط یک بار در روز تجویز شود. در این بیمار خطر ابتلا به سمیت کبدی به علت مصرف هر دو داروی ایزونیازید و پیرازین‌آمید بالاتر است زیرا سابقه وابستگی مزمن به الکل را دارد.

فصل

۴۸

داروهای ضد قارچ

Harry W. Lampiris, MD, & Daniel S. Maddix, Pharm D

مطالعهٔ موردی

بیمار مرد ۳۷ ساله آفریقایی – آمریکایی است که در سن‌جونز کالیفرنیا زندگی می‌کند. او به تازگی در نزدیکی بیکرفیلد کالیفرنیا زندانی شده بود و ۳ ماه قبل به اووکلند برگشت. اخیراً به مدت یک ماه دچار سردرد شدید و دوبینی شد. دمای بدن او ۳۸/۶°C (۱۰۱/۵°F) است و سفتی گردن و نیز فلج عصب ششم جمجمه‌ای را در معاینات دارد. MRI مغزی او نرمال است و بررسی مایع مغزی نخاعی محتوی ۳۳۰ گلبول سفید بوده که ۲۰٪ آن را ائوزینوفیل‌ها تشکیل داده‌اند. پروتئین آن ۷۵ و گلوکز ۲۰ می‌باشد. آزمایش بررسی HIV منفی است. تست پوستی TB نیز منفی است، آنتی‌ژن کریپتوکوکی CSF منفی و رنگ‌آمیزی گرم CSF نیز منفی است. درمان تجربی برای منتژیت باکتریایی با داروهای وانکومایسین و سفتریاکسون برای بیمار شروع می‌شود ولی ۷۲ ساعت بعد از درمان، بهبودی مشاهده نمی‌شود. بعد از ۳ روز کپک سفیدرنگ در کشت CSF بیمار رشد می‌کند. در حال حاضر چه درمان دارویی برای بیمار مناسب‌تر است؟

عفونت‌های قارچی انسان، از نظر شدت و میزان بروز به گونه شگفت‌آوری در سال‌های اخیر افزایش یافته‌اند که دلایل عمده آن عبارتند از پیشرفت‌های جراحی، درمان سرطان، و درمان بیمارانی که تحت پیوند مغز استخوان یا اعضای توپر قرار گرفته‌اند، همه‌گیری HIV، و افزایش کاربرد درمان‌های ضد میکروبی وسیع‌الطیف در بیماران به شدت بدحال. این تغییرات باعث شده است تعداد بیماران در معرض خطر ابتلا به عفونت‌های قارچی افزایش یابد.

برای مدت‌ها، **آمفوتریسین B** تنها داروی ضد قارچ مؤثر در دسترس برای مصرف سیستمیک به حساب می‌آمد. آمفوتریسین B با وجود این که یک داروی بسیار مؤثر برای بسیاری از عفونت‌های خطرناک محسوب می‌شود، بسیار سمی نیز می‌باشد. در چند دههٔ اخیر، معرفی داروهای به نسبت غیرسمی **آزول** (هم خوراکی و هم تزریقی) و **اکینوکاندین‌ها** (تنها نوع تزریقی)، دارودرمانی بیماری‌های قارچی را متحول ساخته است. این داروهای جدید مربوط به این کلاس‌های دارویی، با سمیت کمتر و اهداف درمانی دقیق‌تری نسبت به داروهای قدیمی نظیر آمفوتریسین B، برای بیماران مبتلا به عفونت‌های قارچی سیستمیک خطرناک به کار می‌روند. درمان ترکیبی دوباره درنظر گرفته می‌شود و فرمولاسیون‌های جدید از داروهای قدیمی‌تر در دسترس قرار می‌گیرند. متأسفانه پیدایش ارگانیسم‌های مقاوم به آزول، هم‌چنین افزایش تعداد بیماران در معرض خطر ابتلا به عفونت‌های قارچی، چالش‌های جدیدی را به وجود آورده است.

داروهای ضد قارچی که در حال حاضر وجود دارند، در چند دسته قرار می‌گیرند: داروهای سیستمیک (خوراکی یا تزریقی) برای عفونت‌های سیستمیک، داروهای خوراکی سیستمیک برای عفونت‌های جلدی – مخاطی، و داروهای موضعی برای عفونت‌های جلدی – مخاطی.

جدول ۱–۴۸. ویژگی‌های آمفوتریسین B معمولی و برخی از فرآورده‌های لیپیدی(۱)

دارو	شکل فیزیکی	دوز (mg/kg/d)	C_{max}	کلیرانس	سمیت کلیوی	سمیت انفوزیونی	بهای میزان داروی روزانه (برحسب دلار)
فرمولاسیون متداول							
Fungizone	میسل‌ها	۱	–	–	–	–	۲۴
فرآورده‌های لیپیدی							
AmBisome	کره‌ها	۳–۵	↑	↓	↓	↓	۱۳۰۰
Amphotec	دیسک‌ها	۵	↓	↑	↓	↑ (؟)	۶۶۰
Abelcet	روبان‌ها	۵	↓	↑	↓	↓ (؟)	۵۷۰

۱) *تغییرات در C_{max}، کلیرانس، سمیت کلیوی و سمیت انفوزیونی، در مقایسه با آمفوتریسین B معمولی ذکر شده‌اند (C_{max} = حداکثر غلظت پلاسمایی)*

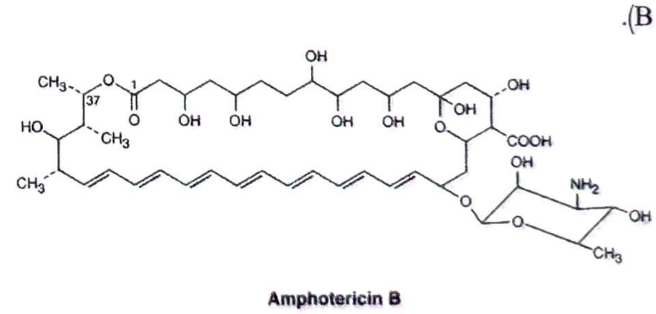
■ داروهای ضد قارچ سیستمیک برای عفونت‌های سیستمیک

آمفوتریسین B (Amphotericin B)

آمفوتریسین A و B، آنتی‌بیوتیک‌های ضد قارچ هستند که توسط *استرپتومایسین نودوزوس* تولید می‌شوند. آمفوتریسین A برای مصارف بالینی به کار نمی‌رود.

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

آمفوتریسین B یک ماکرولید پلی‌ان (polyene) آمفوتریک است (پلی‌ان = دارای پیوندهای دوگانه متعدد؛ ماکرولید = دارای یک حلقه لاکتون بزرگ متشکل از ۱۲ اتم یا بیش‌تر). این دارو تقریباً غیرقابل انحلال آب است و بنابراین به صورت سوسپانسیونی کلوئیدی از آمفوتریسین B و دزوکسی کلات سدیم، جهت تزریق وریدی تهیه می‌شود. چندین فرآورده جدید ساخته شده است که در آنها، آمفوتریسین B در یک سیستم تحویل وابسته به چربی بسته‌بندی می‌شود (جدول ۱–۴۸ و کادر فرمول لیپیدی آمفوتریسین B).



Amphotericin B

آمفوتریسین B به مقدار ناچیزی از دستگاه گوارش جذب می‌شود. بنابراین آمفوتریسین B خوراکی فقط بر قارچ‌های درون مجرای لوله گوارش مؤثر است و نمی‌تواند برای درمان بیماری سیستمیک به کار رود. تزریق وریدی 0/6mg/kg/d از آمفوتریسین B، سطح خونی با میانگین 0/3mcg/mL ایجاد می‌کند. بیش از ۹۰٪ دارو به پروتئین‌های سرم متصل می‌شود. اگرچه قسمت عمده آمفوتریسین B متابولیزه می‌شود، مقداری از آن به آهستگی و طی چندین روز در ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر سرمی دارو، به طور تقریبی ۱۵ روز است. اختلال کبدی، اختلال کلیوی، و دیالیز تأثیر ناچیزی بر غلظت دارو دارند و بنابراین نیازی به تعدیل دوز نیست. این دارو به طور گسترده در اغلب بافت‌ها می‌شود، اما میزان آن در مایع مغزی – نخاعی فقط به ۲ تا ۳٪ سطح خونی می‌رسد؛ بنابراین، گاهی‌اوقات برای انواع مشخصی از مننژیت قارچی، تزریق داخل تکا ضرورت می‌یابد.

مکانیسم عمل و مقاومت

اثر قارچ‌کش آمفوتریسین B، انتخابی است زیرا از تفاوت ترکیب لیپید موجود در غشاهای سلولی قارچ و پستانداران بهره می‌برد. **ارگوسترول** (ergosterol) – یک استرول غشای سلولی است که در غشا سلولی قارچ‌ها یافت می‌شود، در حالی که در باکتری‌ها و سلول‌های انسان، استرول می‌شود و با غالب، **کلسترول** است. آمفوتریسین B به ارگوسترول متصل ایجاد منافذ وابسته به آمفوتریسین B در غشای سلولی، نفوذپذیری سلول را تغییر می‌دهد (شکل ۱–۴۸). آمفوتریسین B همان‌گونه که از ساختمان شیمیایی آن برمی‌آید، از سمت غنی از پیوند دوگانه خود، با میل زیاد با لیپیدها (ارگوسترول) ترکیب می‌شود و از سمت غنی از هیدروکسیل خود، با مولکول‌های آب پیوند می‌یابد. این ویژگی آمفی‌پاتیک، تشکیل منفذ توسط مولکول‌های متعدد آمفوتریسین را تسهیل می‌کند، به این ترتیب که قسمت‌های چربی‌دوست دور قسمت خارجی منفذ قرار می‌گیرند و مناطق آب‌دوست، قسمت داخلی منفذ را مفروش می‌کنند. این منفذ اجازه می‌دهد که ماکرومولکول‌ها و

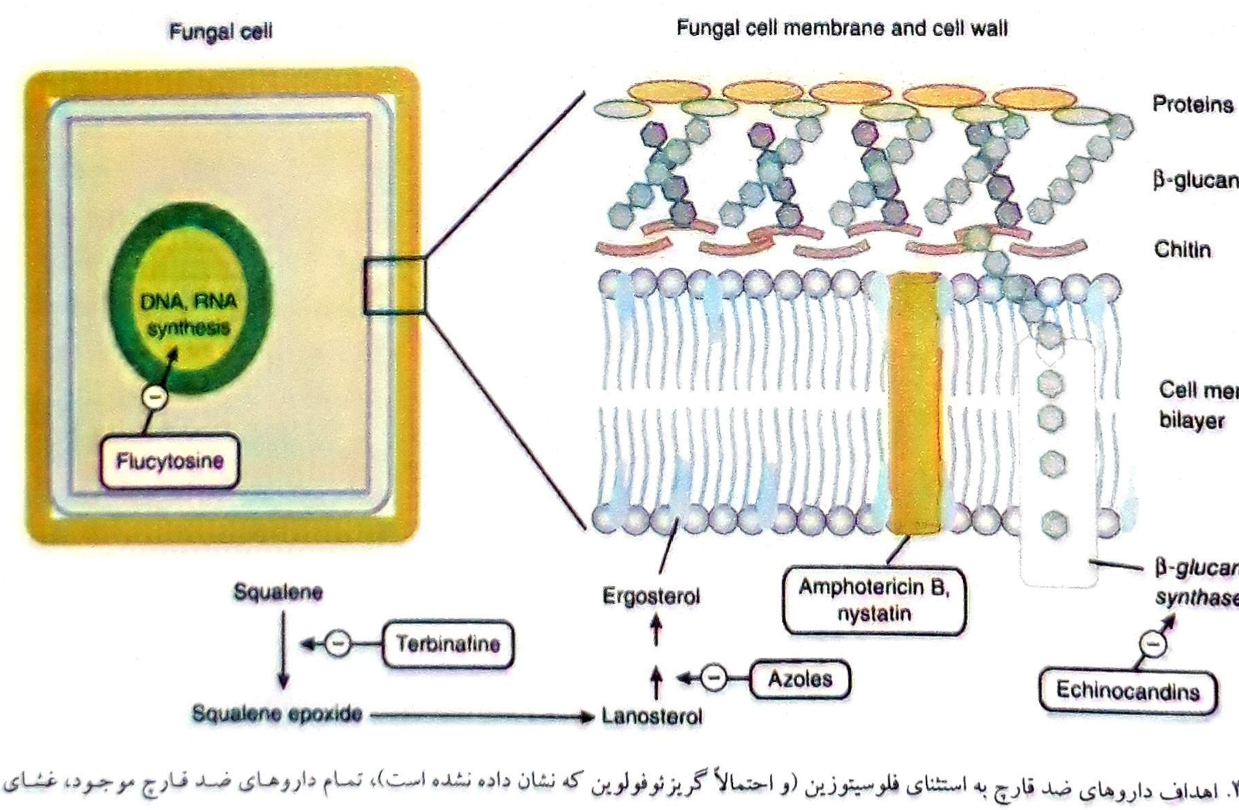
یون‌های درون سلولی به خارج نشت کنند که در نهایت منجر به مرگ سلول می‌شود. اتصال به استرول‌های غشا انسانی، تا حدودی اتفاق می‌افتد که احتمالاً همین مطلب، سمیت بارز دارو را توضیح می‌دهد.

مقاومت به آمفوتریسین B در صورتی ایجاد می‌شود که اتصال به ارگوسترول مختل شود. این اختلال یا به صورت کاهش غلظت ارگوسترول در غشا یا به صورت تغییر مولکول استرول هدف در جهت کاهش میل ترکیبی آن با دارو می‌باشد.

فرمول لیپیدی آمفوتریسین B

درمان با آمفوتریسین B به دلیل سمیت (به خصوص اختلال کلیوی ناشی از دارو) اغلب با محدودیت روبرو است. این مطلب باعث شده است فراورده‌های حاوی لیپید از این دارو ساخته شود با این گمان که داروی بسته‌بندی شده در لیپید، با سهولت کمتری به غشای سلولی پستانداران متصل می‌شود و در نتیجه اجازه می‌دهد دوزهای مؤثر دارو با سمیت کمتر، به کار روند. در فراورده‌های لیپوزومی آمفوتریسین – برخلاف سوسپانسیون‌های کلوئیدی که بیش از این تنها فرآورده در دسترس بودند داروی فعال درون ناقل‌های تحویل‌دهنده (delivery vehicles) از جنس لیپید بسته‌بندی می‌شود. آمفوتریسین یا میل ترکیبی حد واسط برای ارگوسترول قارچی و کلسترول انسانی. به لیپید درون این ناقل‌ها متصل می‌شود. این ناقل لیپیدی سپس به عنوان یک مخزن آمفوتریسین عمل می‌کند و اتصال غیراختصاصی به غشاهای سلول انسانی را کاهش می‌دهد. این اتصال براساس ارجحیت، اجازه می‌دهد سمیت کاهش یابد بی‌آنکه کارآیی فدا شود و کاربرد دوزهای بزرگ‌تر را امکان‌پذیر می‌سازد. علاوه بر این، برخی قارچ‌ها لیپازهایی دارند که ممکن است آمفوتریسین B آزاد را به طور مستقیم در محل عفونت، رها سازند.

سه فرمولاسیون این ترکیبات امروزه در دسترس هستند و ویژگی‌های فارماکولوژیک متفاوت آنها در جدول ۱-۴۸ آورده شده است. در حالی که کارآزمایی بالینی، سمیت کلیوی و سمیت ناشی از انفوزیون آنها با آمفوتریسین B معمولی متفاوت بوده است. هیچ کارآزمایی بالینی برای مقایسه این فرآورده‌ها با یکدیگر در دسترس نیست. مطالعات محدودی موجود هستند که در بهترین حالت پیشرفت متوسط در کارآیی بالینی فرمول‌های لیپیدی در مقایسه با آمفوتریسین B رایج را مطرح کرده‌اند. از آنجا که فرآورده‌های لیپیدی از نظر هزینه بسیار گران‌تر هستند کاربرد آنها به طور معمول به بیمارانی که درمان با آمفوتریسین رایج را تحمل نمی‌کنند یا به آن پاسخ نمی‌دهند، محدود می‌شود.



شکل ۱-۴۸. اهداف داروهای ضد قارچ به استثنای فلوسیتوزین (و احتمالاً گریزئوفولوین که نشان داده نشده است)، تمام داروهای ضد قارچ موجود، غشای سلولی یا دیواره‌ی سلولی قارچ را هدف می‌گیرند.

فعالیت ضد قارچی و کاربرد بالینی

آمفوتریسین B هنوز به عنوان داروی ضد قارچ دارای وسیع‌ترین طیف عمل، پابرجاست. این دارو علیه موارد زیر، مؤثر است: مخمرهای حائز اهمیت بالینی شامل *کاندیدا آلبیکانس* و *کریپتوکوکوس نئوفورمانس*؛ *ارگانیسم‌هایی که مایکوزهای آندمیک را ایجاد می‌کنند شامل هیستوپلاسما کپسولاتوم، بلاستومایسس درماتیدیس، و کوکسیدیوئیدیس ایمیتیس* و *کپک‌های پاتوژن نظیر آسپرژیلوس فومیگاتوس* و عوامل موکورمایکوسیس. برخی ارگانیسم‌های قارچی نظیر *کاندیدا لوسیتانیه* و *پسودوآلسکریا بویدی* مقاومت درون‌زاد به آمفوتریسین B نشان می‌دهند.

آمفوتریسین B هنوز برای قریب به تمام عفونت‌های قارچی تهدیدکننده زندگی، داروی انتخابی است و این به دلیل طیف عمل وسیع و اثر قارچ‌کش آن می‌باشد، با این وجود داروهای جدیدتر و دارای سمّیت کمتر در اغلب موارد به طور وسیعی جایگزین آن شده‌اند. آمفوتریسین B اغلب به عنوان رژیم القاکننده آغازین برای کاهش سریع بار قارچ عامل عفونت به کار می‌رود و سپس برای درمان طولانی‌مدت یا پیش‌گیری از شعله‌ور شدن دوباره‌ی عفونت، یکی از داروهای جدیدتر آزولی (که در پایین توصیف شده‌اند) جایگزین آن می‌گردد. این‌گونه درمان القاکننده به خصوص در موارد بیماران مبتلا به سرکوب ایمنی و بیماران مبتلا به پنومونی قارچی شدید، مننژیت کریپتوکوکی شدید، یا عفونت‌های منتشر ناشی از یکی از مایکوزهای اندمیک از جمله هیستوپلاسموزیس یا کوکسیدیوایدومایکوزیس از اهمیت برخوردار است. به مجرد آن که یک پاسخ بالینی برانگیخته شد، درمان نگه‌دارنده این بیماران اغلب با یک آزول ادامه خواهد یافت؛ این درمان در بیمارانی که در معرض خطر بالای عود بیماری باشند، ممکن است تا پایان عمر ادامه یابد. برای درمان بیماری قارچی سیستمیک، آمفوتریسین B به صورت انفوزیون آهسته وریدی با دوز ۰/۵–۱mg/kg/d تجویز می‌شود. تجویز داخل تکا برای مننژیت قارچی، بدتحمل می‌شود و مملو از مشکلاتی است که به حفظ دسترسی به مایع مغزی – نخاعی مربوط می‌شوند. بنابراین، درمان داخل تکا با آمفوتریسین B به طور روزافزون در حال جایگزین شدن با سایر درمان‌ها است، اما در مواردی از عفونت‌های قارچی CNS که به سایر داروها پاسخ نداده‌اند، به عنوان یک انتخاب باقی می‌ماند.

تجویز موضعی آمفوتریسین B با موفقیت به کار رفته است. زخم‌های قارچی قرنیه و کراتیت را می‌توان با قطره‌های موضعی – هم‌چنین با تزریق مستقیم به زیر ملتحمه – علاج کرد. آرتریت قارچی با تزریق موضعی کمکی که به طور مستقیم به درون مفصل انجام می‌شود، درمان شده است. کاندیدوری[1] به شست‌وشوی مثانه با آمفوتریسین B پاسخ می‌دهد و نشان داده شده است که این روش، هیچ‌گونه سمیت سیستمیک قابل توجهی ایجاد نمی‌کند.

عوارض جانبی

سمیت آمفوتریسین B را می‌توان به دو گروه بزرگ تقسیم‌بندی کرد: واکنش‌های فوری که به انفوزیون دارو مربوط می‌شوند و واکنش‌هایی که آهسته‌تر اتفاق می‌افتند.

الف) سمیت مربوط به انفوزیون

این واکنش‌ها تقریباً در همه موارد اتفاق می‌افتند و عبارتند از: تب، لرز، انقباض‌های عضلانی، استفراغ، سردرد و افت فشارخون. این واکنش‌ها را می‌توان با آهسته کردن سرعت انفوزیون یا کاستن از دوز روزانه، بهبود بخشید. تجویز پیش‌گیرانه ضد تب‌ها، آنتی‌هیستامین‌ها، مپریدین، یا کورتیکواستروئیدها می‌تواند کمک‌کننده باشد. هنگام شروع درمان، بسیاری از پزشکان یک دوز آزمایشی ۱ میلی‌گرم را به صورت وریدی تجویز می‌کنند تا شدت واکنش را ارزیابی نمایند. این روش می‌تواند به عنوان یک راهنما برای تعیین دوزبندی آغازین و راهبرد پیش‌دارویی، به کار آید.

ب) سمیت تجمعی

آسیب کلیوی، مهم‌ترین واکنش سمی است. تقریباً در همه بیمارانی که با دوزهای قابل توجه آمفوتریسین درمان می‌شوند، اختلال کلیوی اتفاق می‌افتد. میزان ازتمی متغیر و اغلب در طول درمان، تثبیت می‌شود اما می‌تواند آن‌قدر جدی باشد که دیالیز را ایجاب کند. جزء برگشت‌پذیر اختلال کلیوی به کاهش خون‌رسانی کلیه مربوط می‌شود و نمایانگر شکلی از نارسایی پیش‌کلیوی نارسایی کلیه است. جزء برگشت‌ناپذیر آن، از آسیب توبولی کلیه و اختلال کارکرد متعاقب آن ناشی می‌شود. معمولاً سمیت کلیوی برگشت‌ناپذیر آمفوتریسین به دنبال تجویز درازمدت دارو ظاهر می‌شود (دوز تجمعی بیش از ۴ گرم). سمیت کلیوی به طور شایع، به صورت اسیدوز توبولی کلیوی و اتلاف شدید پتاسیم و منیزیم تظاهر می‌کند. شواهدی وجود دارد که می‌توان بخش پیش‌کلیوی را از طریق بارگذاری سدیم، تخفیف داد و این کار شایعی است که به همراه دوزهای روزانه آمفوتریسین B، انفوزیون نرمال‌سالین انجام شود.

اختلال در آزمون‌های کارکرد کبد گاهی‌اوقات مشاهده می‌شود. هم‌چنین گاهی درجات مختلفی از کم‌خونی بروز می‌کند که به دلیل کاهش تولید اریتروپوئیتین توسط سلول‌های تخریب

---

۱. وجود کاندیدا در ادرار – م.

شده توبول کلیوی است. پس از تزریق داخل تکای آمفوتریسین، حملات تشنجی و آراکنوئیدیت شیمیایی ممکن است ایجاد شوند که اغلب با عواقب عصبی جدی همراه هستند.

فلوسیتوزین (Fluxytosine)

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

فلوسیتوزین (5-FC) در سال ۱۹۵۷ در ضمن تحقیق برای داروهای ضد سرطان جدید، کشف شد. فلوسیتوزین اگرچه فاقد ویژگی‌های ضد سرطان بود، آشکار شد که یک داروی ضد قارچ قوی می‌باشد. فلوسیتوزین، یک آنالوگ محلول در آب پیریمیدین و هم‌خانواده فلوئورواوراسیل (5-FU) است که یک داروی شیمی‌درمانی – می‌باشد. طیف اثر آن بسیار محدودتر از آمفوتریسین B است.



Flucytosine

در حال حاضر در آمریکای شمالی، فلوسیتوزین فقط به صورت فراورده خوراکی موجود می‌باشد. دوز دارو در بیماران با کارکرد طبیعی کلیه، ۱۰۰mg/kg/d در دوزهای منقسم است. این دارو به خوبی (بیش از ۹۰٪) جذب می‌شود و غلظت سرمی آن، ۱ تا ۲ ساعت پس از مصرف یک دوز خوراکی، به اوج می‌رسد. فلوسیتوزین به مقدار کم به پروتئین متصل می‌شود و به خوبی به درون همه مایعات بدن – از جمله مایع مغزی نخاعی – نفوذ می‌کند. این دارو به وسیله پالایش گلومرولی و با نیمه عمری برابر ۳ تا ۴ ساعت، حذف می‌شود و توسط همودیالیز، پاک می‌شود. میزان دارو در اختلال کلیوی، به سرعت افزایش می‌یابد و می‌تواند منجر به مسمومیت شود. بیش‌تر انتظار می‌رود که سمیت در بیماران مبتلا به ایدز و مبتلایان به نارسایی کلیه بروز کند. حداکثر غلظت‌های سرمی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، باید به صورت دوره‌ای اندازه‌گیری و بین ۱۰۰mcg/mL–۵۰ حفظ شوند.

مکانیسم عمل و مقاومت

فلوسیتوزین توسط سلول‌های قارچی و از طریق آنزیم «سیتوزین پرمئاز» برداشت می‌شود. در درون سلول، ابتدا به 5-FU و سپس به ۵- فلوئورودزکسی یوریدین منوفسفات (F-dUMP) و فلوئورویوریدین تری‌فسفات (FUTP) تبدیل می‌شود که به ترتیب، ساخت DNA و RNA را مهار می‌کند (شکل ۱–۴۸). سلول‌های انسانی قادر نیستند داروی مادر را به متابولیت‌های فعال آن تبدیل کنند و این مسأله منجر به سمّیت انتخابی می‌شود.

هم‌افزایی با آمفوتریسین B در آزمایشگاه و بدن نشان داده شده است. این هم‌افزایی ممکن است به افزایش نفوذ فلوسیتوزین از طریق غشای سلولی قارچ که توسط آمفوتریسین آسیب‌دیده است، مربوط باشد. هم‌افزایی در آزمایشگاه با داروهای آزولی نیز مشاهده شده است، اگرچه مکانیسم آن نامشخص است.

تصور می‌شود مقاومت با واسطه تغییر متابولیسم فلوسیتوزین ایجاد شود و این مقاومت اگرچه در ارگانیسم‌های جدا شده اولیه ناشایع است، در طول دوره تک درمانی با فلوسیتوزین به سرعت ایجاد می‌شود.

عوارض جانبی و کاربرد بالینی

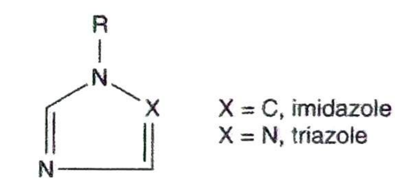
طیف فعالیت فلوسیتوزین به *کریپتوکوکوس نئوفورمانس*، برخی گونه‌های *کاندیدا* و کپک‌های dematiaceous که باعث کروموبلاستومایکوز می‌شوند، محدود می‌گردد. از آنجا که هم‌افزایی فلوسیتوزین با سایر داروها نشان داده شده است و نیز به این منظور که از ایجاد مقاومت ثانویه اجتناب شود، فلوسیتوزین به عنوان یک داروی منفرد به کار نمی‌رود. کاربرد بالینی در حال حاضر، منحصر به درمان ترکیبی می‌شود که یا همراه با آمفوتریسین B برای درمان مننژیت کریپتوکوکی و یا همراه با ایتراکونازول برای درمان کروموبلاستومایکوز است. فلوسیتوزین در درمان عفونت‌های کاندیدایی دستگاه ادراری که به فلوکونازول مقاوم هستند نیز به صورت تک‌دارو کاربرد دارند.

عوارض جانبی فلوسیتوزین، از متابولیسم آن (احتمالاً توسط فلور روده‌ای) به ترکیب ضد سرطانی سمی یعنی فلوئورواوراسیل، ناشی می‌شود. سمیت مغز استخوان به صورت کم‌خونی، لکوپنی و ترومبوسیتوپنی شایع‌ترین عوارض جانبی هستند و نابسامانی آنزیم‌های کبدی، با شیوع کمتری اتفاق می‌افتد. شکلی از آنتروکولیت سمی ممکن است بروز کند. به نظر می‌رسد پنجره درمانی باریکی وجود داشته باشد، به این ترتیب که در سطوح بالاتر دارو، احتمال سمیت افزایش می‌یابد و غلظت‌های کمتر از حد درمانی، مقاومت به سرعت ایجاد می‌شود. انجام اندازه‌گیری غلظت دارو ممکن است برای کاستن از میزان بروز واکنش‌های سمی، کمک‌کننده باشد، به ویژه هنگامی که فلوسیتوزین با داروهای نفروتوکسیکی نظیر آمفوتریسین B همراه شود.

آزول‌ها

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

آزول‌ها ترکیبات صناعی هستند که بسته به تعداد اتم‌های نیتـروژن موجود در حلقه پنج ضلعی آزول، می‌توان آنها را در یکی از دو گروه ایمیدازول یا تریازول قرار داد؛ این مطلب در شکل زیـر نشـان داده شده اسـت. ایمیـدازول‌هـا عبارتنـد از: کتوکونـازول، میکونـازول، و کلوتریمازول (شکل ۲–۴۸). این دو داروی اخیر، در حال حاضر فقط برای درمـان موضـعی بـه کـار مـی‌رونـد. تریـازول‌هـا عبارتنـد از: ایتراکونـــازول، فلوکونـــازول، پوســـاکونازول، وریکونـــازول و ایزاووکونازول. سایر تریازول‌ها در حال حاضر تحت بررسی هستند.



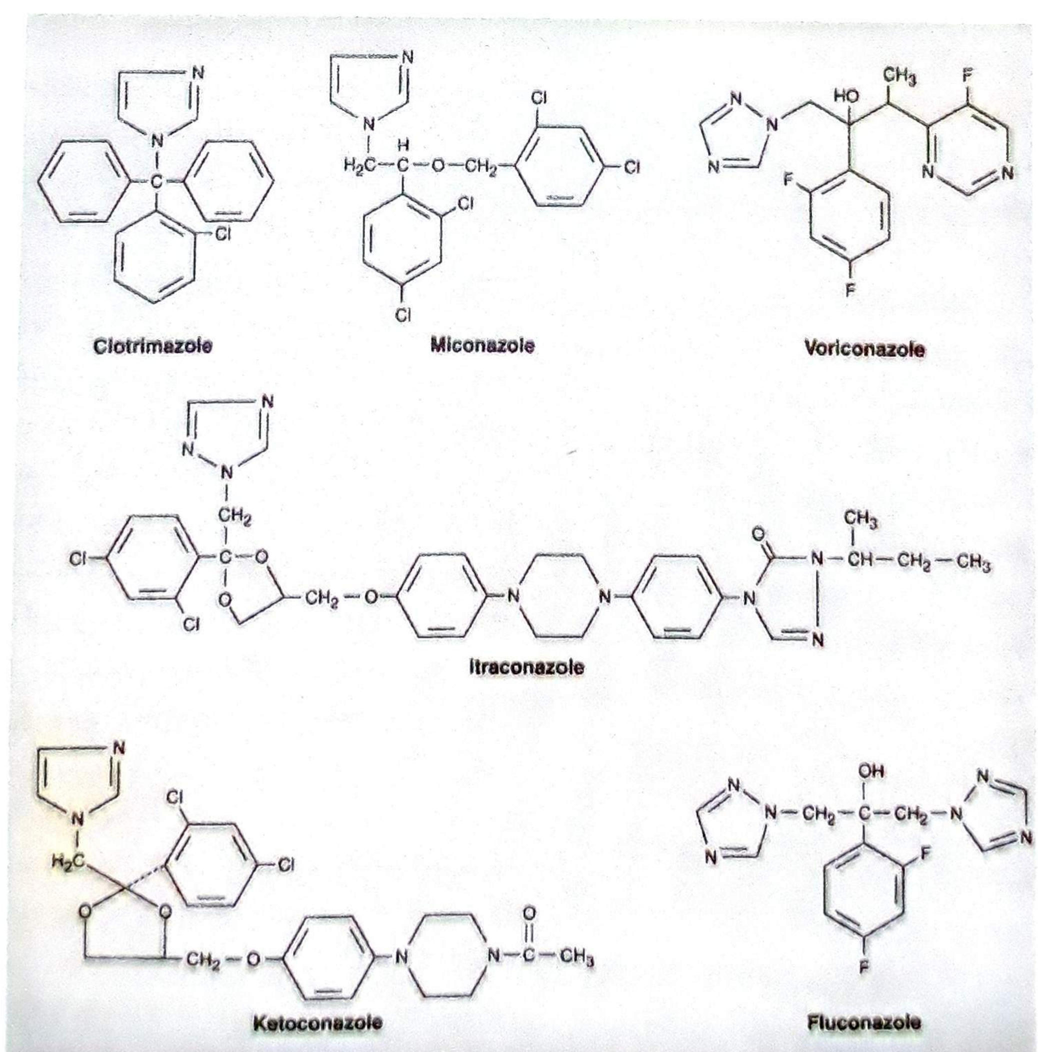
Azole nucleus

فارماکولوژی هر آزول، منحصر به فرد است و مسؤول برخـی تفاوت‌ها در کاربرد بالینی می‌باشـد. در جـدول ۲–۴۸، تفـاوت‌هـای موجود بین شش آزول خلاصه شده است.

مکانیسم عمل و مقاومت

فعالیـت ضـد قـارچی داروهـای آزول، ناشـی از کـاهش سـاخت ارگوسترول است که در نتیجه مهار آنزیم‌های سـیتوکروم P450 در قارچ، به وقوع می‌پیوندد (شکل ۱–۴۸). علت انتخابی بودن سـمّیت داروهای آزول این است که این داروها برای آنزیم‌هـای سـیتوکروم P450 قارچی بیش از انسانی، میل ترکیبـی دارنـد. درجـه انتخـابی بودن ایمیدازول‌ها کمتر از تریازول‌هـا اسـت و ایـن مطلـب، بـالاتر بودن میزان بروز تداخل‌های دارویی و عوارض جانبی آنها را توضیح می‌دهد.

مقاومـت بـه آزول‌هـا از طریـق مکانیسـم‌هـای متعـدد ایجـاد می‌شود. تعداد رو به افزایشی از سویه‌های مقـاوم (کـه زمـانی نـادر بودند) گزارش می‌شود که نشان می‌دهد افزایش کاربرد این داروهـا برای پیش‌گیری و درمان، ممکن است سـویه‌هـای دارای مقاومـت بالینی به دارو را در زمینه‌های مشخص، گزینش کند.



شکل ۲–۴۸. فرمول ساختمانی برخی آزول‌های ضد قارچ

جدول ۲-۴۸. ویژگی‌های فارماکولوژیک شش داروی آزول سیستمیک

	حلالیت در آب	جذب	نسبت غلظت دارو در CSF به سرم	$t_{\frac{1}{2}}$ (ساعت)	دفع	فرمولاسیون
کتوکونازول	اندک	متغیر	کمتر از ۰/۱	۱۰-۷	کبدی	خوراکی
ایتراکونازول	اندک	متغیر	کمتر از ۰/۰۱	۴۲-۲۴	کبدی	خوراکی، وریدی
فلوکونازول	زیاد	زیاد	بیش از ۰/۷	۳۱-۲۲	کلیوی	خوراکی، وریدی
وریکونازول	زیاد	زیاد	بیش از ۰/۲۱	۶	کبدی	خوراکی، وریدی
پوساکونازول	کم	زیاد	...	۲۵	کبدی	خوراکی، وریدی
ایزاووکونازول	زیاد	زیاد	-	۱۳۰	کبدی	خوراکی، وریدی

کاربرد بالینی، عوارض جانبی و تداخلات دارویی

طیف اثر آزول‌ها وسیع است و بسیاری از گونه‌های *کاندیدا*، *کریپتوکوکوس نئوفورمانس*، مایکوزهای آندمیک (بلاستومایکوز، کوکسیدیوئیدومایکوز، هیستوپلاسموز)، درماتوفیت‌ها و در مورد ایتراکونازول، پساکونازول، ایزاووکونازول و وریکونازول حتی عفونت‌های *آسپرژیلوس* را در بر می‌گیرد. این داروها برای درمان ارگانیسم‌هایی که مقاومت ذاتی به آمفوتریسین دارند نظیر *پسودوآلسکریا بویدی* نیز مفید هستند.

آزول‌ها، به عنوان یک گروه، به نسبت غیرسمی هستند. شایع‌ترین واکنش نامطلوب، ناراحتی به نسبت خفیف گوارشی است. در مورد همه آزول‌ها، ایجاد ناهنجاری در آنزیم‌های کبدی و خیلی به ندرت، هپاتیت بالینی، گزارش شده است. عوارض جانبی اختصاصی برای هر دارو در ادامه بحث می‌شود.

همه داروهای آزول تا حدی بر سیستم‌های آنزیمی سیتوکروم P450 در پستانداران، تأثیر می‌گذارند و به همین دلیل در معرض تداخل‌های دارویی هستند. مهم‌ترین واکنش‌ها در ادامه مورد بحث قرار گرفته‌اند.

کتوکونازول

کتوکونازول[1]، اولین آزول خوراکی بود که برای کاربرد بالینی عرضه شد. وجه افتراق کتوکونازول از تریازول‌ها، تمایل بیش‌تر آن به مهار کردن آنزیم‌های سیتوکروم P450 پستانداران است؛ به بیان دیگر، در مقایسه با آزول‌های جدیدتر، کتوکونازول برای P450 قارچی کمتر گزینشی است. در نتیجه، کتوکونازول سیستمیک در ایالات متحده از کاربرد بالینی خارج شده و در اینجا جزئیات آن مورد بحث قرار نمی‌گیرد. این دارو دیگر در درمان عفونت‌های قارچی پوست و ناخن استفاده نمی‌شود.

ایتراکونازول[2]

ایتراکونازول به صورت فرآورده خوراکی و وریدی موجود است و با دوز ۴۰۰mg/d-۱۰۰ به کار می‌رود. جذب آن با غذا و در pH پایین معده افزایش می‌یابد. ایتراکونازول مانند سایر آزول‌های محلول در چربی - هر چند کمتر از کتوکونازول - با آنزیم‌های میکروزمی کبد، برهم‌کنش دارد. یک تداخل دارویی مهم ایتراکونازول این است که فراهم زیستی آن در صورت مصرف به همراه ریفامایسین‌ها (ریفامپین، ریفابوتین، ریفاپنتین) کاهش می‌یابد. ایتراکونازول بر ساخت استروئیدها در پستانداران تأثیر نمی‌گذارد و اثرات آن بر متابولیسم سایر داروهایی که دفع کبدی دارند، بسیار کمتر از کتوکونازول است. ایتراکونازول فعالیت ضد قارچی بالایی دارد، اما کارآیی آن می‌تواند در نتیجه فراهم زیستی پایین، محدود شود. در فرمولاسیون‌های جدیدتر، از جمله یک محلول خوراکی و یک فرآورده داخل وریدی، از سیکلودکستران به عنوان مولکول ناقل استفاده شده است تا حلالیت و فراهم‌زیستی آن افزایش یابد. ایتراکونازول، مانند کتوکونازول، به خوبی به درون مایع مغزی - نخاعی نفوذ نمی‌کند. ایتراکونازول هم‌چنین آزول ارجح برای درمان بیماری ناشی از قارچ‌های دو شکلی *هیستوپلاسما*، *بلاستومایسس* و *اسپوروتریکس* است. با این که ایتراکونازول در برابر گونه‌های *آسپرژیلوس* دارای فعالیت می‌باشد، اما وریکونازول به عنوان آزول انتخابی در درمان آسپرژیلوزیس جایگزین آن شده است. ایتراکونازول به طور گسترده‌ای در درمان درماتوفیتوزها و اونیکومایکوزیس مورد استفاده قرار می‌گیرد.

1. ketoconazole

2. Itraconazole

مننژیت قارچی درمان‌زاد

در سپتامبر سال ۲۰۱۲ مرکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده (CDC) در آتلانتا گزارشاتی در خصوص وقوع مواردی از مننژیت قارچی در بیمارانی دریافت کرد که تحت درمان با کورتیکواستروئید تزریقی متیل پردنیزولون بودند. یک بررسی نشانگر همه‌گیری ناگهانی آرتریت عفونی، عفونت‌های پارااسپاینال، و مننژیت ناشی از کپک‌های محیطی در ایالت‌های متعدد آمریکا بود و کپک سیاه *اگزروهلیوم روسترا‌توم* شایع‌ترین گونه‌ی جدا شده از نمونه گزارش شد. این همه‌گیری ناگهانی ناشی از تزریق متیل پردنیزولونی بود که طی فرآیند تولید توسط داروخانه‌ای در نیوانگلند آلوده شده بود. تزریق متیل پردنیزولون در بیمارانی که مبتلا به آرتریت مفصلی یا آرتریت پشت هستند، به طور شایع انجام می‌گیرد و در خصوص موارد شرح داده شده هاگ کپک‌های محیطی به طور ناخواسته به بیماران تزریق شده بود و در کنار آن پاسخ طبیعی ایمنی به این عفونت با تزریق یک داروی سرکوبگر ایمنی قوی استروئیدی مهار شده بود. از زمان انجام این تحقیق در نوامبر سال ۲۰۱۳ بیش از ۷۵۰ مورد عفونت قارچی و بیش از ۶۰ مورد مرگ در ۲۰ ایالت مختلف شناسایی شد. درمان این عفونت‌ها چالش‌برانگیز است و طبق توصیه‌ی CDC وریکونازول داخل وریدی خط اول درمان است و در موارد شدید عفونت آمفوتریسین B لیپوزومی نیز به درمان اضافه می‌شود.

فلوکونازول[1]

فلوکونازول از قابلیت حل شدن بالایی در آب و نفوذ خوب به مایع مغزی – نخاعی، برخوردار است. فراهمی زیستی خوراکی آن برخلاف کتوکونازول و ایتراکونازول بالا می‌باشد. تداخل‌های دارویی نیز در این دارو شیوع کمتری دارند، زیرا بین آزول‌ها، فلوکونازول کمترین اثر را بر آنزیم‌های میکروزومی کبد دارد. به علت تداخل کمتر با آنزیم‌های کبدی و تحمل بهتر گوارشی، فلوکونازول دارای وسیع‌ترین اندکس درمانی در میان آزول‌ها است که دوزبندی تهاجمی‌تری را در انواعی از عفونت‌های قارچی امکان‌پذیر می‌سازد. این دارو به صورت فراورده خوراکی و داخل وریدی موجود است و با دوز ۸۰۰mg/d–۱۰۰ به کار می‌رود.

فلوکونازول، آزول انتخابی برای درمان و پیش‌گیری ثانویه مننژیت کریپتوکوکی است. نشان داده شده است که برای درمان کاندیدمی در بیماران بستری در ICU دارای تعداد طبیعی گلبول سفید، اثر فلوکونازول وریدی معادل آمفوتریسین B است. با این وجود اکینوکاندین‌ها ممکن است در این موارد فعالیت بیش‌تری داشته باشند. فلوکونازول دارویی است که بیش از همه در درمان کاندیدیازیس جلدی – مخاطی کاربرد دارد. فعالیت علیه قارچ‌های دوشکلی، به بیماری کوکسیدیوئیدی و به ویژه مننژیت، محدود می‌شود؛ در این مورد، اغلب دوزهای بالای فلوکونازول نیاز به آمفوتریسین B داخل تکا را مرتفع می‌کنند. فلوکونازول هیچ فعالیتی علیه *آسپرژیلوس* یا قارچ‌های فیلامنتی دیگر نشان نمی‌دهد.

نشان داده شده است که کاربرد فلوکونازول به عنوان پروفیلاکسی، بیماری قارچی را در گیرنده‌های پیوند مغز استخوان و بیماران مبتلا به ایدز کاهش می‌دهد، اما پیدایش قارچ‌های مقاوم به فلوکونازول، نگرانی‌هایی را در ارتباط با این مورد مصرف برانگیخته است.

وریکونازول

وریکونازول در فرمولاسیون‌های وریدی و خوراکی در دسترس می‌باشد. دوز توصیه شده آن ۴۰۰mg/d است. این دارو از راه خوراکی به خوبی جذب می‌شود و فراهم زیستی آن بیش از ۹۰٪ است. اتصال پروتئینی آن کمتر از ایتراکونازول می‌باشد. متابولیسم دارو به طور عمده توسط کبد صورت می‌گیرد. وریکونازول مهارکننده بالینی CYP3A4 پستانداران است و کاهش دوز برخی داروها با شروع آن ضروری است. این داروها شامل سیکلوسپورین، تاکرولیموس، و مهارکننده‌های ردوکتاز HMG-CoA است. سمیت‌های مشاهده شده عبارتند از بثورات و افزایش آنزیم‌های کبدی. اختلال بینایی شایع است و تا ۳۰٪ از بیماران گیرنده‌ی دارو را درگیر می‌کند و شامل تاری دید و تغییر در دید رنگ و یا حدّت روشنایی می‌باشد. این تغییرات بینایی معمولاً بلافاصله پس از مصرف یک دوز وریکونازول ایجاد می‌شوند و ظرف ۳۰ دقیقه برطرف می‌گردند. درماتیت حساس به نور معمولاً در بیمارانی روی می‌دهد که درمان خوراکی درازمدت دریافت می‌کنند.

طیف اثر آن مشابه ایتراکونازول است و تأثیری عالی بر گونه‌های کاندیدا (از جمله گونه‌های مقاوم به فلوکونازول نظیر *کاندیدا کروزئیی*) و قارچ‌های دوشکلی دارد. سمیت وریکونازول کمتر از آمفوتریسین B است و درمان انتخابی آسپرژیلوس مهاجم و برخی کپک‌های محیطی است (کادر مننژیت قارچی درمان‌زاد را مشاهده کنید). سنجش سطح وریکونازول می‌تواند پیش‌گویی‌کننده‌ی سمّیت و کارایی بالینی دارو، به ویژه در بیماران دچار سرکوب ایمنی باشد. حداقل سطح درمانی باید مابین یک و پنج میکروگرم بر میلی‌لیتر باشد.

---

1. Fluconzole

پوساکونازول

این دارو تنها به شکل مایع خوراکی در دسترس است و با دوز ۸۰۰mg/d در دو یا سه دوز منقسم تجویز می‌شود. جذب آن با مصرف همزمان با غذای پرچرب بهبود می‌یابد. شکل‌های داخل وریدی و قرص این دارو با فراهمی زیستی بالاتر امروزه در دسترس است. پوساکونازول به سرعت در بافت‌ها توزیع می‌شود که در نتیجه، غلظت بافتی آن بالا است ولی سطح خونی آن به نسبت پایین است. اندازه‌گیری سطح پوساکونازول در بیماران مبتلا به عفونت‌های قارچی مهاجم (به ویژه عفونت‌های ناشی از کپک) توصیه می‌شود؛ سطح ثابت پوساکونازول باید مابین ۰/۵ تا ۱/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر حفظ شود. تداخلات دارویی به صورت افزایش سطح سوبستراهای CYP3A4 از جمله در خصوص تاکرولیموس و سیکلوسپورین اثبات شده است.

پوساکونازول وسیع‌الطیف‌ترین عضو خانواده آزول است که علیه اکثر سویه‌های *کاندیدا* و *آسپرژیلوس* فعال می‌باشد. این دارو تنها آزول دارای فعالیت قابل توجه در موکورمایکوز است. امروزه این دارو برای درمان نجات‌بخش در درمان آسپرژیلوز مهاجم، پیش‌گیری از عفونت‌های قارچی در جریان شیمی‌درمانی القایی برای لوسمی و افراد دریافت‌کننده پیوند مغز استخوان آلوژنیک دچار بیماری پیوند علیه میزبان به کار می‌رود.

ایزاووکونازول (ایزاووکونازونیوم سولفات)

ایزاووکونازونیوم سولفات پیش‌داروی جدیدترین تریازول، ایزاووکونازول، است که ۱۸۶mg از پیش‌داروی محلول در آب آن معادل ۱۰۰mg ایزاووکونازول می‌باشد. این دارو در کپسول‌های خوراکی با فراهمی زیستی بالا و به صورت ترکیب داخل وریدی در دسترس است. به دنبال دوز بارگذاری ۳۷۲mg هر ۸ ساعت به مدت دو روز ایزاووکونازونیوم سولفات به صورت ۳۷۲mg روزانه تجویز می‌شود. اندازه‌گیری سطوح ایزووکونازول مزیتی ندارد. تجویز همزمان با مهارکننده‌های قوی 3A4 (مثل ریتوناویر) با القاکننده‌ها (مثل ریفامپین) توصیه نمی‌شود.

ایزاووکونازول طیف ضد قارچی مشابه پساکونازول دارد. این دارو اخیراً برای درمان آسپرژیلوس مهاجم و موکور مایکوز مهاجم مورد تأیید است. یافته‌های تحقیقات بالینی منتشر شده محدود است. شواهد اولیه نشان می‌دهد که این دارو بهتر از وریکونازول تحمل می‌شود.

اکینوکاندین‌ها

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

اکینوکاندین‌ها[1] جدیدترین کلاس دارویی تولید شده از داروهای ضد قارچ هستند. آنها پپتیدهای حلقوی بزرگی هستند که به یک اسید چرب با زنجیره‌ی بلند پیوند شده‌اند. **کاسپوفونگین**، **میکافونگین**، و **آنیدولافونگین** تنها داروهای مجاز در این دسته هستند، اگرچه محققین بر روی سایر داروهای این گروه کار می‌کنند. این داروها علیه *کاندیدا* و *آسپرژیلوس* مؤثر هستند، اما بر *کریپتوکوکوس نئوفورمانس*، یا عوامل ایجادکننده‌ی زایگومایکوز و موکورمایکوز اثری ندارند.

اکینوکاندین‌ها تنها به صورت اشکال داخل وریدی موجود هستند. کاسپوفونگین به صورت یک دوز منفرد بارگذاری ۷۰mg و به دنبال آن دوز روزانه ۵۰mg تجویز می‌گردد. کاسپوفونگین در آب محلول است و به میزان زیادی به پروتئین اتصال می‌یابد. نیمه عمر آن ۱۱-۹ ساعت است و متابولیت‌های آن توسط کلیه‌ها و دستگاه گوارش دفع می‌شوند. تنظیم دوز فقط در حضور نارسایی شدید کبدی لازم است. میکافونگین ویژگی‌های مشابهی را به نمایش می‌گذارد. نیمه عمر آن ۱۱ تا ۱۵ ساعت است و با دوز ۱۵۰mg/d برای درمان کاندیدیاز مری، ۱۰۰mg/d برای درمان کاندیدمی، و ۵۰mg/d پیش‌گیری از عفونت‌های قارچی تجویز می‌شود. نیمه عمر آنیدولافونگین ۲۴ تا ۴۸ ساعت است. این دارو در کاندیدیاز مری از راه داخل وریدی، در روز نخست با دوز ۱۰۰mg و سپس به مدت ۱۴ روز با دوز ۵۰mg/d تجویز می‌شود. در کاندیدمی، یک دوز بارگذاری ۲۰۰mg و سپس ۱۰۰mg/d دست‌کم به مدت حداقل ۱۴ روز بعد از آخرین کشت خون مثبت توصیه می‌شود.

مکانیسم عمل

اکینوکاندین‌ها در سطح دیواره‌ی سلول قارچی و از طریق مهار تولید بتا (۳-۱) گلوکان عمل می‌کنند (شکل ۱-۴۸). این امر موجب گسیختگی دیواره‌ی سلولی قارچ و مرگ سلولی می‌گردد.

عوارض جانبی و مصارف بالینی

در حال حاضر کاسپوفونگین برای استفاده در عفونت‌های گسترده‌ی جلدی - مخاطی کاندیدیایی و درمان تجربی ضد قارچ در طی نوتروپنی تب دار تأیید شده است و در مورد اخیر به میزان زیادی جایگزین آمفوتریسین B شده است. همان‌طور که گفته شد کاسپوفونگین جهت استفاده در آسپرژیلوس مهاجم تنها به عنوان درمان نجات‌بخش در بیمارانی که به آمفوتریسین B پاسخ نداده‌اند تأیید شده است و راه اصلی درمان نیست. میکافونگین در درمان

1. echinocandins

کاندیدیاز جلدی مخاطی، کاندیدمی، و پیش‌گیری از عفونت‌های کاندیدیایی در بیمارانی که تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته‌اند نیز مورد تأیید قرار گرفته است. آنیدولافونگین جهت کاربرد در کاندیدیاز مری و کاندیدیاز مهاجم از جمله کاندیدمی تأیید شده است.

اکینوکاندین‌ها بسیار خوب تحمل می‌شوند و عوارض گوارشی و برافروختگی به طور ناشایع گزارش می‌شوند. افزایش آنزیم‌های کبدی در چندین بیمار دریافت‌کننده کاسپوفونگین به همراه سیکلوسپورین مشخص شده است و باید از این ترکیب اجتناب نمود. میکافونگین سطحی سرمی نیفدیپین، سیکلوسپورین و سیرولیموس را افزایش می‌دهد. به نظر نمی‌رسد که تداخلات دارویی مهمی با آنیدولافونگین وجود داشته باشد، اما در جریان انفوزیون داخل وریدی، آزادسازی هیستامین ممکن است رخ دهد. مقاومت بالینی قابل توجه اکینوکاندین یک نگرانی نوظهور است که به خصوص در عفونت‌های *کاندیدا گلابراتای* مهاجم در بیماران مبتلا به نقص ایمنی دیده می‌شود.

■ داروهای ضد قارچ سیستمیک برای عفونت‌های جلدی ـ مخاطی

گریزئوفولوین

گریزئوفولوین[1] یک داروی متوقف‌کننده‌ی قارچ[2] بسیار نامحلول است که از یک گونه پنیسیلیوم مشتق می‌شود. تنها کاربرد آن برای درمان سیستمیک درماتوفیتوز است (فصل ۶۱ را ببینید). این دارو به شکل خوراکی ریزبلورین[3]، با دوز 1g/d تجویز می‌شود. جذب آن هنگامی که با غذاهای چرب تجویز شود، افزایش می‌یابد. مکانیسم عمل گریزئوفولوین در سطح سلولی، نامشخص است اما این دارو در پوستی که تازه در حال تشکیل است، رسوب می‌کند و در آنجا به کراتین متصل می‌شود و به این ترتیب پوست را علیه عفونت جدید محافظت می‌کند. از آنجا که عمل این دارو، جلوگیری از عفونت این ساختارهای پوستی جدید است، برای عفونت‌های مو و پوست، باید گریزئوفولوین را به مدت ۶-۲ هفته تجویز کرد تا فرصتی فراهم آید که ساختارهای مقاوم، جایگزین کراتین عفونی شده گردند. عفونت‌های ناخن ممکن است ماه‌ها درمان لازم داشته باشند تا فرصت رشد مجدد ناخن محافظت شده جدید، فراهم آید؛ اغلب عود اتفاق می‌افتد. عوارض جانبی عبارتند از یک سندرم آلرژیک که بسیار مشابه بیماری سرم[4] است، واکنش‌های جدّی پوستی، سندرم شبه لوپوس، سمیت کبدی، هپاتیت و تداخل‌های دارویی با وارفارین و فنوباربیتال است. گریزئوفولوین به طور گسترده توسط داروهای ضد قارچ جدیدتر نظیر ایتراکونازول و تربینافین، جایگزین شده است.

تربینافین

تربینافین[5] یک آلیل‌آمین صناعی است که به صورت فرآورده خوراکی موجود می‌باشد و با دوز ۲۵۰mg/d به کار می‌رود. این دارو در درمان درماتوفیتوزها — به خصوص اُنیکومایکوز — به کار می‌رود (فصل ۶۱ را ببینید). تربینافین مانند گریزئوفولوین، یک داروی کراتوفیلیک است اما برخلاف گریزئوفولوین، این دارو قارچ‌کش است. تربینافین نیز مانند داروهای آزولی، با بیوسنتز ارگوسترول تداخل دارد، اما تربینافین به جای برهمکنش با سیستم P450، یک آنزیم قارچی به نام اسکوالن اپوکسیداز را مهار می‌کند (شکل ۱-۴۸). این عمل باعث تجمع اسکوالن (squalene) می‌شود که یک استرول است و برای ارگانیسم، سمی می‌باشد. با یک قرص ۲۵۰mg که روزانه و به مدت ۱۲ هفته تجویز شود، اونیکومایکوز تا ۹۰٪ بهبود می‌یابد و مؤثرتر از گریزئوفولوین یا ایتراکونازول است. عوارض جانبی نادر هستند که به طور عمده به صورت ناراحتی گوارشی و سردرد می‌باشند ولی سمیت کبدی شدید گزارش شده است. به نظر نمی‌رسد تربینافین بر سیستم P450 تأثیر بگذارد و تا این تاریخ، هیچ‌گونه تداخل دارویی قابل توجهی نشان داده نشده است.

■ درمان ضد قارچی موضعی

نیستاتین

نیستاتین[6] یک مایکرولید پلی‌ان است که بسیار شبیه آمفوتریسین B می‌باشد. این دارو برای تجویز تزریقی، بیش از حد سمی است و فقط به طور موضعی به کار می‌رود. این دارو در حال حاضر به صورت کرم، پماد، شیاف، و سایر اشکال جهت قراردادن بر پوست و غشاهای مخاطی موجود است. نیستاتین به مقدار قابل توجهی از پوست، غشاهای مخاطی، یا دستگاه گوارش جذب نمی‌شود؛ در نتیجه، سمیت ناچیزی دارد، اگرچه کاربرد خوراکی آن، به دلیل طعم ناخوشایند، اغلب محدود می‌شود.

---

1. griseeofulvin
2. fungistatic
3. microcrystalline
4. Serum sickness
5. terbinafine
6. nystatin

نیستاتین علیه اکثر گونه‌های *کاندیدا* فعال است و رایج‌ترین کاربرد آن، سرکوب عفونت‌های کاندیدایی موضعی است. چند مورد مصرف شایع عبارتند از: برفک دهان و حلق، کاندیدیاز مهبل، و عفونت‌های کاندیدایی بین چین‌خوردگی‌های پوستی.

آزول‌های موضعی

دو آزولی که بیش از همه به صورت موضعی به کار می‌روند، عبارتند از: کلوتریمازول و میکونازول، چند فرآورده‌ی دیگر نیز موجود هستند (به جدول فرآورده‌های در دسترس مراجعه کنید) هر دو داروی نامبرده بدون نسخه (over-the-counter) در دسترس هستند و اغلب برای درمان کاندیدیاز فرجی – مهبلی به کار می‌روند. قرص‌های مکیدنی کلوتریمازول برای درمان برفک دهانی موجودند و جایگزینی با طعم خوشایند برای نیستاتین به شمار می‌آیند. هر دوی این داروها به شکل کرم، برای عفونت‌های درماتوفیتی از جمله کچلی بدن، کچلی ران، سودمند هستند. جذب، قابل اغماض و عوارض جانبی نادر هستند.

فراورده‌های موضعی و شامپوی کتوکونازول نیز در دسترس هستند و برای درمان درماتیت سبورئیک و پیتریازیس ورسیکالر کاربرد دارند. چندین آزول دیگر برای کاربرد موضعی وجود دارند (لیست فراورده‌های دارویی در دسترس را ببینید).

آلیل آمین‌های موضعی

تربینافین و نفتی‌فین آلیل آمین‌هایی هستند که به صورت کرم‌های موضعی در دسترس می‌باشند (فصل ۶۱ را ببینید). هر دو آنها برای درمان کچلی ران و کچلی بدن، مؤثر هستند. این داروها در آمریکا، با نسخه به فروش می‌رسند.

خلاصه: داروهای ضد قارچ

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
ماکرولید پلی‌ان				
• آمفوتریسین B	منافذی را در غشای قارچ (که حاوی ارگوسترول است) اما نه در غشای سلول پستانداران (که حاوی کلسترول است) ایجاد می‌کند.	از دست دادن محتویات داخل سلولی از خلال منافذ باعث مرگ قارچ می‌شود. وسیع‌الطیف	عفونت کاندیدمی موضعی و سیستمیک، کریپتوکوکوک، هیستوپلاسما، بلاستومایسس، کوکسیدیوییدس، آسپرژیلوس	فرم خوراکی جذب نمی‌شود. داخل وریدی برای درمان سیستمیک. داخل تکا برای مننژیت قارچی. موضعی برای عفونت‌های چشم و مثانه. مدت، چند روز. سمیت: واکنش‌های انفوزیون، اختلالات کلیوی. تداخل: افزایش عوارض دیگر داروهای سمی برای کلیه
• *فرمولاسیون‌های لیپیدی: سمیت کمتری دارد؛ با دوزهای بالاتر می‌توان تجویز کرد.*				
آنالوگ پیریمیدین				
• فلوسیتوزین	به صورت انتخابی، ساخت DNA و RNA قارچ‌ها را مختل می‌کند.	هم‌افزا با آمفوتریسین. سمیت سیستمیک در میزبان به دلیل تأثیر بر DNA و RNA	عفونت‌های کریپتوکوکوک و کروموبلاستومایکوز	خوراکی. مدت، چند ساعت.دفع کلیوی. سمیت: سرکوب مغز استخوان
آزول‌ها				
• کتوکونازول	آنزیم‌های P450 قارچ را مسدود می‌کند و با ساخت ارگوسترول تداخل دارد.	به میزان ناچیزی انتخابی است. با عملکرد P450 پستانداران نیز تداخل می‌کند.	وسیع‌الطیف است، اما به دلیل سمیت، به صورت موضعی به کار می‌رود.	خوراکی، موضعی. سمیت و تداخل: با ساخت هورمون‌های استروئیدی و مرحله I متابولیسم داروها تداخل می‌کند.

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
• ایتراکونازول	همانند کتوکونازول	بسیار انتخابی‌تر از کتوکونازول	وسیع‌الطیف: کاندیدا، کریپتوکوک، بلاستومایکوز، کوکسیدیومایکوز، هیستوپلاسموز	خوراکی و داخل وریدی، مدت ۱ تا ۲ روز. نفوذ ناچیز به CNS. سمیت و تداخل: سمیت اندک
• فلوکونازول، وریکونازول، پوساکونازول؛ ایزاووکونازول و فلوکونازول به نحو چشم‌گیری به CNS نفوذ می‌کند و در مننژیت قارچی به کار می‌رود.				
اکینوکاندین‌ها				
• کاسپوفونگین	بتا – گلوکان سنتاز را بلوک می‌کند.	از ساخت دیواره سلولی قارچ جلوگیری می‌کند.	قارچ‌کش برای گونه‌های کاندیدا. هم‌چنین در آسپرژیلوز به کار می‌رود.	تنها داخل وریدی. مدت، ۱۱ تا ۱۵ساعت. سمیت: عوارض گوارشی اندک، گرگرفتگی. تداخل: سطح سیکلوسپورین را افزایش می‌دهد (با هم تجویز نشوند)
• میکافونگین؛ آنیدولافونگین سطح نیفدیپین، سیکلوسپورین و سیرولیموس را افزایش می‌دهد؛ آنیدولافونگین چنین تداخلی ندارد.				
آلیل آمین				
• تربینافین	اپوکسیداسیون اسکوالن را در قارچ مهار می‌کند. افزایش سطح آن برای قارچ سمی است.	ارگوسترول را کاهش می‌دهد. از ساخت غشای سلولی قارچ و جلوگیری می‌کند.	عفونت‌های قارچی جلدی – مخاطی	خوراکی، مدت، چند روز. سمیت: ناراحتی گوارشی، سردرد، سمیت کبدی. تداخل گزارش نشده است.

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Amphotericin B	
Parenteral:	
Conventional formulation	Generic
Lipid formulations	Abelcet, AmBisome
Anidulafungin	Eraxis
Butenafine	Mentax
Butoconazole	Gynazole-1
Caspofungin	Cancidas
Clotrimazole	Generic, Lotrimin, Mycelex, others
Econazole	Generic, Ecoza
Fluconazole	Generic, Diflucan
Flucytosine	Generic, Ancobon
Griseofulvin	Grifulvin, Gris-Peg
Itraconazole	Generic, Sporanox, Onmel
Ketoconazole	Generic, Nizoral, others
Micafungin	Mycamine
Miconazole	Generic, Oravig, Micatin
Naftifine	Naftin
Natamycin	Natacyn
Nystatin	Generic
Oxiconazole	Generic, Oxistat, others
Posaconazole	Noxafil
Sulconazole	Exelderm
Terbinafine	Generic, Lamisil
Terconazole	Generic, Terazol 3, Terazol 7
Tioconazole	Vagistat-1, Monistat 1
Tolnaftate	Generic, Aftate, Tinactin, others
Voriconazole	Generic, Vfend

منابع

Ashbee HR et al: Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guidelines from the British Society for Medical Mycology. J Antimicrob Chemother 2014;69:1162.

Cornely OA et al: Posazonacole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348.

Diekema DJ et al: Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. J Clin Microbiol 2003;41:3623.

Felton T, Troke PF, Hope WW: Tissue penetration of antifungal agents. Clin Microbiol Rev 2014:27:68.

Herbrecht R et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347:408.

Lewis RE: Current concepts in antifungal pharmacology. Mayo Clin Proc 2011;86:805.

Nett JE, Andes DR: Antifungal agents: Spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. Infect Dis Clin North Am 2016;30:51.

Pasqualotto AC, Denning DW: New and emerging treatments for fungal infection. J Antimicrob Chemother 2008;61(Suppl 1):i19.

Perlin DS: Echinocandin resistance, susceptibility testing and prophylaxis: Implications for patient management. Drugs 2014;74:1573.

Rogers TR: Treatment of zygomycosis: Current and new options. J Antimicrob Chemother 2008;61(Suppl 1):i35.

Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ: Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. Clin Infect Dis 1998;27:603.

پاسخ مطالعه‌ی موردی

کپکی که از CSF بیمار جدا شده است کوکسیدیوئیدس ایمیتیس می‌باشد. بیماران آفریقایی – آمریکایی و جنوب شرق آسیا مانند بیماران مبتلا به نقص ایمنی در معرض خطر اشکال مزمن کوکسیدیوئیدومایکوزیس مثل مننژیت هستند. کوکسیدیوئیدس ایمیتیس قارچی دوشکلی است که در خاک دره‌ی سن‌ژواکوئین در کالیفرنیا رشد می‌کند در حالی که کوکسیدیوئیدس پوساداسی که خویشاوندی نزدیکی با آن دارد در مناطق بیابانی آمریکای جنوب شرقی، مناطقی از مکزیکو و مرکز و جنوب آمریکا یافت می‌شود.

درمان خوراکی با فلوکونازول با دوز ۸۰۰mg/d شروع می‌شوند و سردرد، تب و دوبینی ۷ روز بعد از شروع درمان برطرف می‌شوند. بیمارانی که دچار شکست درمان با فلوکونازول می‌شوند ممکن است به درمان با آمفوتریسین B اینتراتکال نیاز داشته باشند. معمولاً، مننژیت کوکسیدیوئیدی درمان طولانی‌مدت نیاز دارد چون بروز موارد عود بیماری با قطع درمان بسیار بالاست و بدون درمان ضد قارچی ۱۰۰٪ کشنده می‌باشد.

فـــصـــل

۴۹

داروهای ضد ویروس

Sharon Safrin, MD

مطالعهٔ موردی

یک زن ۳۵ ساله که به تازگی در آزمایش خون از نظر HIV و HBS مثبت شده است جهت بررسی ارجاع شده است. او سیگار (۲۵ پاکت – سال) و الکل (۳ تا ۴ لیوان آبجو در هفته) مصرف می‌کند، ولی سابقه‌ی آلرژی دارویی ندارد. بیمار در گذشته هروئین مصرف می‌کرده و در حال حاضر متادون دریافت می‌کند. در معاینه‌ی فیزیکی، علایم حیاتی طبیعی هستند و هیچ یافته‌ی غیرطبیعی وجود ندارد. تعداد گویچه‌های سفید (۵۸۰۰ سلول در میلی‌متر مکعب) و افتراق آنها طبیعی است. هموگلوبین ۱۱/۸g/dL، تمام تست‌های کبدی در محدوده‌ی طبیعی، و تعداد سلول‌های CD4 ۲۷۸ در میلی‌متر مکعب است. بار ویروسی (HIV RNA) ۱۱۰،۰۰۰ نسخه در میلی‌لیتر است. چه آزمایشات دیگری باید درخواست شوند؟ کدام داروهای ضد رتروویروسی باید تجویز شوند؟

ویروس‌ها، انگل‌های درون سلولی اجباری هستند؛ همانندسازی آنها در درجه اول، به روندهای ساخت در سلول میزبان بستگی دارد. بنابراین، داروهای ضد ویروس، برای مؤثر بودن باید یا ورود ویروس به درون سلول را متوقف کنند یا آن را از سلول خارج کنند یا در درون سلول میزبان، فعال باشند. از همین جا نتیجه می‌شود که مهارکننده‌های غیرگزینشی همانندسازی ویروسی ممکن است مانع کارکرد سلول میزبان شده، تولید سمیت کنند.

تحقیق درباره شیمی‌درمانی ضد ویروسی در اوایل دهه ۱۹۵۰ آغاز شد، یعنی هنگامی که کاوش برای درمان‌های سرطان، به تولید چندین ترکیب جدید انجامید که قادر به مهار ساخت DNA ویروسی بودند. دو مورد از داروهای ضد ویروس نسل اول، ۵– یدودزوکسی یوریدین (IdUR) و تری‌فلوئوروتیمیدین بودند. این داروها از آنجا که نسبت به ویروس‌ها اختصاصی نبودند (یعنی DNA انسانی را نیز مهار می‌کردند)، در مصارف سیستمیک بسیار سمی بودند. با این حال، از هر دو آنها می‌توان برای درمان موضعی کراتیت هرپسی استفاده نمود.

اطلاع از مکانیسم‌های تکثیر ویروسی، دیدگاه ما را درباره‌ی مراحل اصلی چرخه‌ی زندگی ویروس‌ها تغییر داده است که می‌تواند به عنوان اهداف بالقوه برای درمان ضد ویروسی محسوب شود. تحقیقات جدید بر شناسایی داروهایی با قدرت گزینش بیش‌تر، قدرت بالاتر، پایداری در بدن و سمیت کمتر استوار بوده‌اند. در حال حاضر، درمان ضد ویروسی برای ویروس‌های تب‌خال، (HSV)، سیتومگالوویروس (CMV)، ویروس واریسلا (VZV)، ویروس هپاتیت C (HCV)، ویروس هپاتیت B (HBV)، ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) ویروس سن‌سیشیال تنفسی (RSV) در دسترس است. ویژگی مشترک داروهای ضد ویروسی این است که آنها ویروستاتیک هستند، یعنی تنها بر ویروس‌های در حال تکثیر (نه ویروس‌های نهفته) اثر می‌گذارند. برخی از عفونت‌ها به درمان تک‌دارویی برای مدت‌های بسیار کوتاه نیاز دارند (مانند HSV و آنفلوانزا)، و سایرین به درمان دارویی برای مدت نامحدود نیاز دارند (HIV). مهار قدرتمند همانندسازی ویروسی ممکن است در بیماری‌های مزمنی از قبیل عفونت HIV یا هپاتیت ویروسی فواید بالینی داشته باشد.

حروف اختصاری و سایر اسامی

3TC	لامیوودین
AZT	زیدوویدین (قبلاً آزیدوتیمیدین)
CMV	سیتومگالوویروس
CYP	سیتوکروم P450
d4T	استاوودین
ddC	زال سیتابین
ddI	دیدانوزین
EBV	ویروس اپشتین – بار
FTC	امتری سیتابین
HBeAg	آنتی‌ژن e هپاتیت
HCV,HBV	ویروس هپاتیت C,B
HHV-6,8	ویروس هرپس انسانی ۶ و ۸
HIV	ویروس نقص ایمنی انسانی
HSV	ویروس هرپس ساده
INSTI	مهارکننده انتقال زنجیره‌ی انتگراز
NNRTI	مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی
NRTI	مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی
PI	مهارکننده پروتئاز
PSV	ویروس سن‌سیشیال تنفسی
SVR	پاسخ ضد ویروسی پایدار
UGT1A1	UDP – گلوکورونوسیل ترانسفراز 1A1
VZV	ویروس واریسلا – زوستر

همانندسازی ویروس، شامل چند مرحله است (شکل ۱-۴۹). داروهای ضد ویروس، بالقوه می‌توانند هر یک از مراحل را هدف قرار دهند.

■ داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) و ویروس واریسلازوستر (VZV)

سه داروی خوراکی که آنالوگ نوکلئوزید می‌باشند جهت درمان عفونت‌های HSV و VZV تأیید شده‌اند: آسیکلوویر، والاسیکلوویر و فام‌سیکلوویر. آنها دارای مکانیسم عمل مشابه و اندیکاسیون‌های مشابه جهت استفاده بالینی می‌باشند (جدول ۱-۴۹ را ببینید) و همگی به خوبی تحمل می‌شوند.

کارآزمایی‌های مقایسه‌ای اثرات مشابهی را از این سه دارو در درمان HSV نشان داده‌اند، کوتاه شدن طول مدت علایم تا تقریباً ۲ روز، زمان بهبود ضایعات تا ۴ روز و طول ریزش ویروسی تا ۷ روز در اولین مواجهه با هرپس تناسلی کاهش می‌یابد و تمام دوره بیماری تا ۲-۱ روز در هرپس تناسلی راجعه را کاهش می‌دهد.

درمان هرپس تناسلی در مواجهه اول بر فرکانس یا شدت شیوع راجعه تأثیری ندارد، مهار طولانی‌مدت با داروهای ضد هرپس در بیمارانی که به صورت مکرر دچار عودهای راجعه هرپس تناسلی می‌شوند، و کاهش عودهای علامت‌دار و ریزش ویروسی بدون علامت را کاهش می‌دهد بنابراین میزان انتقال جنسی عفونت کم می‌شود. اما، قطع سرکوب بیماری می‌تواند شیوع و درگیری مجدد را سبب شود. تأثیر این داروهای ضد هرپس در هرپس لبی – دهانی معمولاً کمتر از هرپس مقعدی – تناسلی است.

آسیکلوویر (Acyclovir)

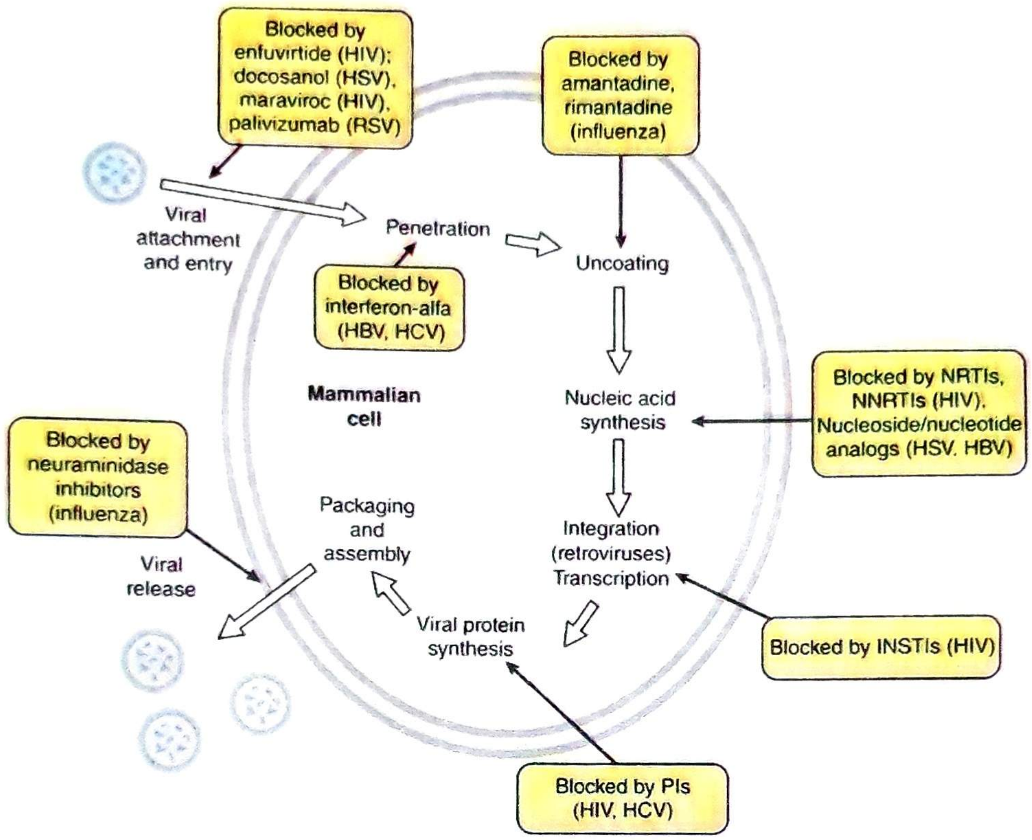
آسیکلوویر یک مشتق غیر حلقه‌ای از گوانوزین است که به طور بالینی علیه HSV-۱ و HSV-۲ و ویروس واریسلا – زوستر، فعال می‌باشد. ولی تقریباً ۱۰ برابر در مورد HSV-1 و HSV-2 قوی‌تر از VZV می‌باشد. در آزمایشگاه، فعالیت علیه ویروس اپشتین - بار، سیتومگالوویروس و ویروس هرپس انسانی ۶ وجود دارد اما در مقایسه ضعیف‌تر است.

آسیکلوویر برای فعال شدن به سه مرحله فسفریلاسیون نیاز دارد: ابتدا توسط تیمیدین کیناز اختصاصی ویروس، به مشتق منوفسفات تبدیل می‌شود و سپس توسط آنزیم‌های سلولی میزبان، به ترکیب‌های دی و تری‌فسفات تبدیل می‌گردد (شکل ۲-۴۹). از آنجا که آسیکلوویر برای اولین فسفریلاسیون خود، به کیناز ویروسی احتیاج دارد، این دارو به طور گزینشی فعال می‌شود و تری‌فسفات فقط در سلول‌های عفونی شده، تجمع می‌یابد. تری‌فسفات آسیکلوویر، ساخت DNA ویروسی را با دو مکانیسم مهار می‌کند: ۱) مهار رقابتی dGTP برای DNA پلی‌مراز ویروسی از طریق اتصال به الگوی DNA به صورت یک ترکیب برگشت‌ناپذیر و ۲) اختتام زنجیره پس از قرارگرفتن درون DNA ویروسی.

فراهم‌زیستی فراورده خوراکی ۲۰-۱۵٪ است و تحت‌تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. فراورده‌های موضعی، غلظت‌های موضعی بالایی را در ضایعات تبخالی تولید می‌کنند، اما غلظت سیستمیک این فراورده‌ها در حد قابل اندازه‌گیری نیست.

آسیکلوویر عمدتاً از طریق پالایش گلومرولی و ترشح توبولی، پاکسازی می‌شود. نیمه عمر دارو در بیماران دارای کارکرد طبیعی کلیه، تقریباً ۳-۲/۵ ساعت و در بیماران مبتلا به آنوری، ۲۰ ساعت است. آسیکلوویر به درون اکثر بافت‌ها و مایعات بدن منتشر شده، غلظت در مایع مغزی – نخاعی، ۵۰-۲۰٪ مقادیر سرمی است.

آسیکلوویر یکی از سه داروی ضد هرپس است که جهت کاربرد داخل وریدی در آمریکا در دسترس می‌باشند. آسیکلوویر وریدی درمان انتخابی جهت انسفالیت هرپس سیمپلکس، عفونت HSV نوزادی و عفونت‌های جدّی HSV و VZV می‌باشد (جدول ۱-۴۹). در نوزادانی با HSV سیستم عصبی مرکزی، درمان



شکل ۱–۴۹. محل‌های اصلی عملکرد داروهای ضد ویروس. دقت کنید که اینترفرون‌های آلفا محل‌های عملکرد متعددی دارند.

جدول ۱–۴۹. داروهای مورد استفاده در جلوگیری و درمان عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) و واریسلازوستر (VZV)

دارو	درمان در اولین مواجهه	درمان موارد راجعه	سرکوب
هرپس تناسلی			
آسیکلوویر خوراکی[1]	۴۰۰mg دو بار در روز به مدت ۱۰–۷ روز یا ۲۰۰mg پنج بار در روز	۸۰۰mg سه بار در روز یا ۸۰۰mg دو بار در روز به مدت ۵ روز یا ۴۰۰mg سه بار در روز به مدت ۵ روز	۴۰۰–۸۰۰mg دو بار یا سه بار در روز[2]
فامسیکلوویر، خوراکی[1]	۲۵۰mg سه بار در روز به مدت ۱۰–۷ روز	۱۰۰۰mg دو بار در روز به مدت یک روز یا ۱۲۵mg دو بار در روز به مدت ۵ روز یا ۵۰۰mg یک مرتبه سپس ۱۲۵mg دو بار در روز به مدت ۲ روز	۲۵۰–۵۰۰mg دو بار در روز[2]
وال‌آسیکلوویر، خوراکی[1]	۱۰۰۰mg دو بار در روز به مدت ۱۰ روز	۵۰۰mg دو بار در روز به مدت ۳ روز یا ۱gr در روز به مدت ۵ روز	۵۰۰–۱۰۰۰mg در روز یا دو بار در روز[2]
هرپس لبی دهانی			
آسیکلوویر، خوراکی[1]	۴۰۰mg سه بار روز به مدت ۱۰–۷ روز یا ۲۰۰mg پنج بار در روز	۲۰۰–۴۰۰mg پنج بار در روز به مدت ۵ روز	۴۰۰–۸۰۰mg دو یا سه بار در روز[2]
فام سیکلوویر، خوراکی[1]	۵۰۰mg سه بار در روز به مدت ۱۰–۷ روز	۱۵۰۰mg یکجا و یا ۷۵۰mg دو بار در روز	۵۰۰mg دو بار در روز
وال‌آسیکلوویر، خوراکی[1]	یک گرم دو بار در روز به مدت ۱۰–۷ روز	دو گرم دو بار در روز به مدت یک روز	۵۰۰–۱۰۰۰mg در روز
آسیکلوویر موضعی (کرم ۵٪)		۵ بار در روز به مدت ۴ روز	
دوکوزانول موضعی (کرم ۱۰٪)		۵ بار در روز	
پنسیکلوویر موضعی (کرم ۱٪)		هر ۲ ساعت در حالت بیداری	

جدول ۱-۴۹. داروهای مورد استفاده در جلوگیری و درمان عفونت‌های ویروسی هرپس سیمپلکس (HSV) و واریسلازوستر (VZV) (ادامه)

دارو	درمان در اولین مواجهه	درمان موارد راجعه	سرکوب
پروکتیت هرپسی، درمان			
آسیکلوویر، خوراکی[1]	۴۰۰mg پنج بار در روز تا بهبود بیماری		
عفونت شدید HSV یا عفونت HSV در میزبان با نقص ایمنی، درمان آسیکلوویر، IV[1] ۵-۱۰mg/kg هر ۸ ساعت به مدت ۱۴-۷ روز			
انسفالیت هرپس، درمان			
آسیکلوویر، IV[1] ۱۰-۱۵mg/kg هر ۸ ساعت به مدت ۲۱ روز			
کراتوکونژنکتیویت هرپسی، درمان			
گان‌سیکلوویر، موضعی (ژل ۰/۱۵٪)	۵ بار در روز		
تری‌فلوریدین موضعی (محلول ۱٪)	هر ۲ ساعت در حالت بیداری		
عفونت واریسلا، درمان			
آسیکلوویر، خوراکی[1]	۲۰mg/kg (حداکثر ۸۰۰mg) ۴ بار در روز به مدت ۵ روز		
وال‌آسیکلوویر، خوراکی[1]	۲۰mg/kg (حداکثر یک گرم) سه بار در روز به مدت ۵ روز		
عفونت زوستر، درمان			
آسیکلوویر خوراکی[1]	۸۰۰mg پنج بار در روز به مدت ۱۰-۷ روز		
فام‌سیکلوویر خوراکی[1]	۵۰۰mg سه بار در روز به مدت ۷ روز		
وال آسیکلوویر خوراکی[1]	یک گرم سه بار در روز به مدت ۷ روز		
عفونت شدید VZV یا عفونت VZV در بیمار مبتلا به نقص ایمنی، درمان			
آسیکلوویر وریدی[1]	۱۰-۱۵mg/kg هر ۸ ساعت تا ۷ روز بیشتر		
عفونت VZV یا HSV مقاوم به آسیکلوویر، درمان			
فوسکارنت وریدی[1]	۴۰-۶۰mg/kg هر ۸ ساعت تا بهبود بیماری[2]		

۱: در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه دوز باید تعدیل شود.

۲: دوزهای بالاتر در بیماران مبتلا به HIV ضرورت دارد.

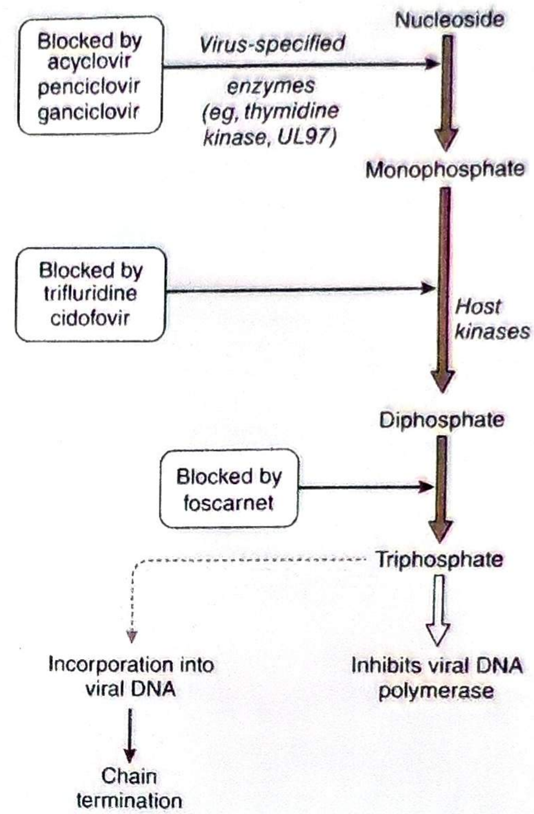
HIV: ویروس نقص ایمنی انسانی، HSV: ویروس هرپس سیمپلکس، IV: داخل وریدی، VIV: ویروس واریسلا – زوستر

سرکوب‌گر با آسیکلوویر خوراکی به مدت ۶ ماه به دنبال درمان حاد، نتایج عصبی تکاملی بهتری را به دنبال دارد. در بیماران مبتلا به زوستر که ایمنی سرکوب شده دارند، آسیکلوویر وریدی میزان بروز انتشار جلدی و احشایی را کاهش می‌دهد.

آسیکلوویر موضعی برای عفونت اولیه HSV به مراتب کمتر از درمان خوراکی موثر است. این روش در درمان موارد عود هرپس تناسلی سودی ندارد.

مقاومت به آسیکلوویر در HSV و VZV می‌تواند از طریق تغییر در تیمیدین کیناز ویروسی یا DNA پلی‌مراز ویروسی ایجاد می‌شود. عفونت‌هایی که از نظر بالینی به آسیکلوویر مقاوم بوده‌اند در بیماران دچار سرکوب ایمنی گزارش شده‌اند. اکثر ارگانیسم‌های جدا شده بالینی، براساس نقصان فعالیت تیمیدین کیناز، مقاوم هستند و بنابراین با وال‌آسیکلوویر، فامسیکلوویر و گان‌سیکلوویر مقاومت متقاطع دارند. داروهایی از قبیل فوسکارنت، سیدوفوویر (cidofovir) و تری‌فلوریدین برای فعال شدن احتیاجی به تیمیدین کیناز ویروسی ندارند و در نتیجه، فعالیت آنها علیه سویه‌های مقاوم به آسیکلوویر حفظ می‌شود (شکل ۲-۴۹).

به طور کلی، آسیکلوویر خوب تحمل می‌شود. تهوع، اسهال و سردرد به طور اتفاقی گزارش شده‌اند. انفوزیون وریدی ممکن است با سمیت کلیوی به صورت برگشت‌پذیر و به صورت نفروپاتی کریستالین یا نفریت اینترستیشیال، یا سمیت عصبی همراه باشد (این دومی ممکن است شامل لرزش یا هذیان یا تشنج باشد)؛ با این حال، این عوارض در صورت هیدراتاسیون کافی و اجتناب از سرعت زیاد انفوزیون، ناشایع هستند. دوز بالای آسیکلوویر در موش‌های صحرایی موجب آتروفی بیضه و آسیب کروموزومی می‌شود، اما تاکنون هیچ شواهدی از اثر تراتوژن ثبت نشده و



شکل ۲-۴۹. مکانیسم عمل داروهای ضد هرپس.

کاهش تولید اسپرم یا تغییرات سیتوژنیک در لنفوسیت‌های خون محیطی در بیمارانی که به طور درازمدت به مدت بیش از ۱۰ سال درمان سرکوب هرپس تناسلی را با درمان آسیکلووير روزانه گرفته‌اند نشان داده نشده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که شواهدی از افزایش نقص زمان تولد در نوزادانی که در سه ماهگی اول دوران جنینی در معرض آسیکلووير بوده‌اند، دیده نشده است. در حقیقت، کالج آمریکایی متخصصان زنان و زایمان، درمان سرکوبگر با آسیکلووير را در زنان بارداری که به هرپس ژنیتال فعال راجعه مبتلا هستند، برای جلوگیری از عود هنگام زایمان و احتمال نیاز به عمل سزارین در ۳۶ هفتگی بارداری توصیه می‌کند.

تجویز هم‌زمان داروهایی که برای کلیه سمی هستند، ممکن است پتانسیل سمیت کلیوی را افزایش دهد. پروبنسید و سایمتیدین کلیرانس آسیکلووير را کاهش می‌دهند. خواب‌آلودگی و لتارژی ممکن است در بیماران تحت درمان با زیدوودین و آسیکلووير روی دهد.

وال‌آسیکلووير (Valacyclovir)

وال‌آسیکلووير، استر L- والیل آسیکلووير است، این دارو هنگامی که به صورت خوراکی مصرف شود، سریعاً به آسیکلووير تبدیل شده (از طریق هیدرولیز در عبور اولیه از کبد و روده)، غلظت سرمی ایجاد می‌کند که سه تا پنج بار بیش از آسیکلووير خوراکی و تقریباً مساوی تجویز وریدی آسیکلووير است. فراهمی زیستی خوراکی دارو حدود ۷۰-۵۴٪ و سطح دارو در CSF، ۵۰٪ سطح سرمی دارو است. نیمه عمر دفعی دارو ۳/۳-۲/۵ ساعت است.

وال‌آسیکلووير به خوبی تحمل می‌شود. اگرچه تهوع، استفراغ یا بثورات پوستی گهگاه روی می‌دهند. در دوزهای بالا کنفوزیون، توهم و تشنج گزارش شده‌اند. در بیماران مبتلا به ایدز که وال‌آسیکلووير را با دوز بالا (یعنی 8g در روز) به مدت طولانی می‌گیرند، میزان بروز عدم تحمل گوارشی و پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک و سندرم همولیتیک – اورمیک افزایش می‌یابد؛ این دوز با گیجی و توهم در بیماران پیوندی همراه بوده است. شواهدی از افزایش نقایص زمان تولد در نوزادان مواجه شده با والاسیکلووير در طی بارداری دیده نشد.

فامسیکلووير

فامسیکلووير (Famciclovir) یک پیش‌داروی دی‌استیل استری از ۶- دزوکسی پن‌سیکلووير (یک آنالوگ غیرحلقوی گوانوزین) است. فامسیکلووير پس از مصرف خوراکی در اثر متابولیسم گذر اول، سریعاً به پن‌سیکلووير (penciclovir) تبدیل می‌شود. پن‌سیکلووير در آزمایشگاه بر HSV-1، HSV-2، VZV، EBV و ویروس هپاتیت B مؤثر است. همانند آسیکلووير، در سلول‌های عفونی شده، فرآیند فعال‌سازی در اثر فسفریله شدن، توسط تیمیدین کیناز اختصاصی ویروس کاتالیز می‌شود و به دنبال آن مهار رقابتی DNA پلی‌مراز ویروسی اتفاق می‌افتد که ساخت DNA را مهار می‌کند. برخلاف آسیکلووير، پن‌سیکلووير باعث اختتام زنجیره نمی‌شود. میل ترکیبی پن‌سیکلووير تری‌فسفات برای DNA پلی‌مراز ویروسی، کمتر از آسیکلووير تری‌فسفات است اما پن‌سیکلووير، غلظت درون سلولی بیش‌تری ایجاد می‌کند. شایع‌ترین جهش‌ها در ویروس‌های مقاوم به HSV موجب کمبود تیمیدین کیناز ویروسی می‌شوند که این موارد نسبت به آسیکلووير و فامسیکلووير نیز مقاوم خواهند بود.

فراهمی زیستی پن‌سیکلووير که از تبدیل فامسیکلووير خوراکی نتیجه می‌شود، ۷۰٪ است. نیمه عمر داخل سلولی پن‌سیکلووير تری‌فسفات طولانی (۷ تا ۲۰ ساعت) است. پن‌سیکلووير عمدتاً از راه ادرار دفع می‌شود.

فامسیکلووير خوراکی به خوبی تحمل شده است، اگرچه سردرد، اسهال و تهوع، به طور پراکنده گزارش شده‌اند. همانند

آسیکلوویر، سمیت برای بیضه در حیوانات تحت درمان با دوزهای مکرر این دارو نشان داده شده است، اگرچه مردانی که فامسیکلوویر را به مدت ۱۸ هفته به صورت روزانه (۲۵۰mg هر ۱۲ ساعت) مصرف می‌کنند، هیچ تغییری از نظر شکل یا تحرک اسپرم نداشته‌اند. در یک مطالعه شواهدی از نقایص جنینی در نوزادانی که در معرض فامسیکلوویر در سه ماه اول جنینی بوده‌اند، وجود نداشت. میزان بروز آدنوکارسینوم پستان نیز در موش‌های صحرایی ماده‌ای که فام‌سیکلوویر را برای ۲ سال گرفته‌اند، افزایش داشته است.

پن‌سیکلوویر

پن‌سیکلوویر یک آنالوگ گوانوزین است که متابولیت فعال فامسیکلوویر می‌باشد و جهت استفاده موضعی در دسترس است. درمان با کرم ۱٪ پن‌سیکلوویر در مقایسه با پلاسبو در عرض ۱ ساعت پس از آغاز علایم یا نشانه‌ها در صورتی که هر ۲ ساعت (در ساعات بیداری) برای ۴ روز ادامه یابد، زمان التیام را به حدود ۱۷ ساعت کاهش خواهد داد. عوارض جانبی شایع نیستند، هرچند واکنش محل استعمال در حدود ۱٪ موارد رخ می‌دهند.

دوکوزانول

دوکوزانول یک الکل آلیفاتیک ۲۲ کربنه اشباع شده می‌باشد که مانع اتصال پوشش HSV به غشای پلاسمایی شده و بدین‌وسیله از ورود ویروس به داخل سلول و متعاقب آن تکثیر ویروس جلوگیری می‌کند. کرم دوکوزانول موضعی ۱۰٪ بدون نسخه در دسترس می‌باشد. در صورتی که درمان در عرض ۱۲ ساعت اول پس از شروع علایم پیش‌درآمد شروع شده و ۵ بار در روز مورد استفاده قرار گیرد، زمان بهبود را در عود هرپس دهانی – لبی تقریباً ۱۸ ساعت در مقایسه با پلاسبو کاهش می‌دهد. واکنش‌های جانبی محل به کار بردن دارو در حدود ۲٪ موارد رخ می‌دهد.

تری‌فلوریدین

تری‌فلوریدین (تری‌فلوروتیمیدین) یک نوکلئوزید فلوئورینه پیریمیدین است که سنتز DNA را در HSV-1، HSV-2، CMV، واکسینیا و بعضی از آدنوویروس‌ها مهار می‌کند. این دارو در داخل سلول توسط آنزیم‌های سلولی میزبان به فرم فعال خود فسفریله می‌شود و سپس برای ادغام شدن با DNA پلیمراز ویروسی با تیمیدین تری‌فسفات رقابت می‌کند (شکل ۲-۴۹). ادغام شدن تری‌فلوریدین تری‌فسفات با DNA ویروسی و سلول میزبان به همراه هم، مانع استفاده سیستمیک از آن می‌گردد. کاربرد محلول ۱٪ در درمان کراتوکونژنکتیویت و کراتیت اپی‌تلیال راجعه ناشی از HSV-1 و HSV-2 مؤثر می‌باشد. کاربرد موضعی محلول تری‌فلوریدین به تنهایی یا به همراه اینترفرون آلفا با موفقیت در درمان عفونت‌های HSV مقاوم به آسیکلوویر مورد استفاده قرار گرفته است.

عوامل تحت مطالعه

دو ترکیب (**Pritelivir** و **amenavir**) که جزو دسته‌ی جدید مهارکننده‌های هلیکاز – پریماز هستند، برای درمان عفونت HSV تحت مطالعه می‌باشند. **والوماسیکلوویر** (valomaciclovir) مهارکننده DNA پلی‌مراز ویروسی است و در حال حاضر تحت بررسی بالینی جهت درمان بیماران با زوستر حاد و عفونت حاد EBV (مونونوکلئوز عفونی) است.

■ داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های سیتومگالوویرس (CMV)

عفونت CMV عمدتاً در موارد سرکوب ایمنی پیشرفته رخ داده و معمولاً ناشی از فعالیت مجدد عفونت نهفته است. انتشار عفونت منجر به بیماری عضو انتهایی می‌شود شامل رتینیت، کولیت، ازوفاژیت، بیماری CNS و پنومونیت. اگرچه با ظهور درمان‌های ضد رتروویرسی قوی، از میزان شیوع بیماران آلوده به HIV کاسته شده است، فعالیت مجدد عفونت CMV بعد از پیوند عضو هنوز از نظر بالینی شایع است.

دسترسی زیستی وال گان سیکلوویر خوراکی، استفاده از گان سیکلوویر وریدی، فوسکارنت وریدی و سیدوفوویر وریدی را در درمان بیماری CMV عضو انتهایی کاهش داده است (جدول ۲-۴۹). وال گان‌سیکلوویر خوراکی تا حد زیادی جایگزین گان‌سیکلوویر خوراکی شده است، زیرا به تجویز تعداد قرص‌های کمتری نیاز دارد.

گان‌سیکلوویر

گان‌سیکلوویر یک آنالوگ غیرحلقوی گوانوزین است که قبل از مهار کردن DNA پلی‌مراز ویروسی، برای فعال شدن به تری‌فسفریلاسیون نیاز دارد. فسفریلاسیون آغازین در سلول‌های آلوده به CMV، توسط پروتئین کیناز فسفوترانسفراز UL97 اختصاصی ویروس کاتالیز می‌شود. ترکیب فعال شده، DNA پلی‌مراز ویروسی را به طور رقابتی مهار کرده و باعث اختتام زنجیره DNA ویروسی می‌شود (شکل ۲-۴۹). گان سیکلوویر در

جدول ۲-۴۹. داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های سیتومگالوویروس (CMV)

دارو	روش تجویز	مورد مصرف	دوز پیشنهادی بزرگسالان
والگان سیکلوویر	خوراکی	درمان رتینیت CMV	القایی: 900mg دو بار در روز برای ۲۱ روز نگه‌دارنده: 900mg روزانه
	خوراکی	پروفیلاکسی CMV (در بیماران پیوندی)	900mg روزانه
گان‌سیکلوویر	وریدی	درمان رتینیت CMV	القایی: 5mg/kg هر ۱۲ ساعت برای ۲۱-۱۴ روز نگه‌دارنده: 5mg/kg/d یا 6mg/kg پنج بار در هفته
فوسکارنت	وریدی	درمان رتینیت CMV	القایی: 60mg/kg هر ۸ ساعت یا 90mg/kg هر ۱۲ ساعت برای ۱۴ تا ۲۱ روز نگه‌دارنده: 90-120mg/kg/d
سیدوفوویر	وریدی	درمان رتینیت CMV	القایی: 5mg/kg هر ۷ روز برای ۲ هفته نگه‌دارنده: 5mg/kg هر هفته

۱) دوز دارو در بیماران مبتلا به عدم کفایت کلیوی باید تنظیم گردد.

آزمایشگاه علیه CMV، HSV، VZV، EBV و HHV-6 و HHV-8 فعال است؛ فعالیت آن علیه CMV تا ۱۰۰ برابر بیش از آسیکلوویر است.

گان‌سیکلوویر به صورت فراورده‌های وریدی تجویز می‌شود. فراهم‌زیستی خوراکی گانسیکلوویر ناچیز است و دیگر در آمریکا در دسترس نیست. ژل گان‌سیکلوویر برای درمان کراتیت حاد هرپسی موجود است. غلظت در مایع مغزی - نخاعی تقریباً ۵۰٪ غلظت سرمی است. نیمه عمر حذفی دارو ۴ ساعت و نیمه عمر دارو در داخل سلول ۱۶ تا ۲۴ ساعت است. کلیرانس دارو، رابطه خطی با کلیرانس کراتینین نیز دارد. گانسیکلوویر به سهولت توسط همودیالیز پاکسازی می‌شود.

نشان داده شده که گان‌سیکلوویر وریدی پیشرفت رتینیت CMV را در بیماران مبتلا به نقص ایمنی به تعویق می‌اندازد. درمان دو دارویی با فوسکارنت و گان‌سیکلوویر در ایجاد تأخیر در پیشرفت رتینیت، مؤثرتر از تجویز هر یک به تنهایی در بیماران مبتلا به AIDS است، (فوسکارنت را ببینید) اگرچه عوارض جانبی دو دارو با هم جمع می‌شوند. گان‌سیکلوویر وریدی هم‌چنین جهت درمان کولیت و ازوفاژیت و پنومونیت CMV نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. پنومونیت در بیماران مبتلا به نقص ایمنی معمولاً با ترکیب گان‌سیکلوویر و ایمونوگلوبولین وریدی CMV درمان می‌شود. گان‌سیکلوویر وریدی که به دنبال آن گان‌سیکلوویر خوراکی و یا دوز بالای آسیکلوویر خوراکی داده شود، خطر عفونت CMV را در گیرندگان پیوند کاهش می‌دهد. اطلاعات محدودی در شیرخواران مبتلا به بیماری نورولوژیک علامت‌دار مادرزادی CMV نشان می‌دهد که درمان با گان سیکلوویر وریدی ممکن است افت شنوایی را کاهش دهد. خطر سارکوم کاپوزی در بیماران ایدزی که برای مدت طولانی گان‌سیکلوویر دریافت می‌کنند، کاهش می‌یابد (احتمالاً به دلیل فعالیت علیه HHV-8 در آزمایشگاه).

گان‌سیکلوویر هم‌چنین ممکن است به صورت تزریق داخل چشمی یا کاشت داخل چشمی جهت درمان رتینیت CMV به صورت تجویز مستقیم به داخل زجاجیه مصرف گردد. درمان همزمان با یک داروی ضد CMV سیستمیک برای جلوگیری از ایجاد عفونت CMV در سایر اندام‌های انتهایی ضروری است.

مقاومت به گان‌سیکلوویر با پیشرفت درمان افزایش می‌یابد. جهش‌های شایع‌تر در UL97 موجب کاهش سطح فرم تری‌فسفریله (فعال) گان‌سیکلوویر می‌شوند. جهش‌های UL54 که موجب یک DNA پلیمراز جهش‌یافته می‌گردند با شیوع کمتری رخ می‌دهند و دارای مقاومت متقاطع با سیدوفوویر یا فوسکارنت هستند. انجام تست حساسیت ضد ویروسی در بیمارانی که شک به مقاومت به طور بالینی در آنها وجود دارد توصیه می‌شود.

شایع‌ترین عارضه جانبی درمان با گانسیکلوویر وریدی، سرکوب مغز استخوان است که برگشت‌پذیری آن وابسته به دوز است. سایر عوارض جانبی بالقوه عبارتند از تهوع، اسهال، تب، بثورات پوستی، سردرد، بی‌خوابی، نوروپاتی محیطی. سمیت سیستم

عصبی مرکزی (گیجی، صرع، اختلالات روانی) و سمیت کبدی به ندرت گزارش شده است. گان‌سیکلوویر داخل زجاجیه‌ای با خون‌ریزی زجاجیه و دکولمان شبکیه همراه بوده است. این دارو در سلول‌های پستانداران موتاژن است و در دوزهای بالا در حیوانات کارسینوژن و امبریوتوکسیک است و موجب اسپرماتوژنز می‌گردد. اهمیت بالینی این اطلاعات مشخص نیست.

سطوح گان‌سیکلوویر ممکن است در بیمارانی که به طور همزمان پروبنسید یا تری‌متوپریم می‌گیرند افزایش یابد. استفاده همزمان از گان‌سیکلوویر و دیدانوزین ممکن است موجب افزایش سطوح دیدانوزین گردد.

والگان‌سیکلوویر

والگان‌سیکلوویر یک پیش‌داروی استر L– والیل گان‌سیکلوویر است که مخلوطی از دو دی‌استرومر است و به سرعت به هنگام تجویز خوراکی توسط استرازهای کبدی و روده‌ای به گان‌سیکلوویر هیدرولیز می‌گردد.

فراهمی زیستی مطلق وال گان‌سیکلوویر خوراکی ۶۰٪ است و توصیه می‌شود با غذا مصرف شود. AUC_{0-24h} ایجاد شده به دنبال مصرف خوراکی وال‌گان‌سیکلوویر (۹۰۰mg یک بار در روز) مشابه با ۵mg/kg/d از گان‌سیکلوویر وریدی می‌باشد و تقریباً ۱/۶۵ برابر گان‌سیکلوویر خوراکی است. روش اصلی حذف این دارو کلیوی و از طریق پالایش گلومرولی و ترشح فعال توبولی می‌باشد. غلظت پلاسمایی وال‌گان‌سیکلوویر تقریباً ۵۰٪ با همودیالیز کاهش می‌یابد.

وال‌گان‌سیکلوویر در جهت درمان رتینیت CMV و برای پیش‌گیری از عفونت CMV در بیمارانی که پیوند ارگان‌های توپر و مغز استخوان دریافت کرده‌اند اندیکاسیون دارد. عوارض جانبی بالقوه و تداخل دارویی و الگوهای مقاومت همان‌هایی هستند که با گان‌سیکلوویر همراه می‌باشند.

فوسکارنت

فوسکارنت (اسیدفسفونوفورمیک) یک ترکیب پیروفسفات غیرآلی است که DNA پلی‌مراز ویروسی، RNA پلی‌مراز یا ترانس‌کریپتاز معکوس HIV را مستقیماً و بی‌آنکه به فعال شدن از طریق فسفریلاسیون نیازی داشته باشد، مهار می‌کند. فوسکارنت مهارکننده محل اتصال پیروفسفات این آنزیم‌ها است و شکسته شدن پیروفسفات را از دئوکسی‌نوکلئوتید تری‌فسفات مهار می‌کند. این دارو در آزمایشگاه علیه VZV، CMV، EBV، HHV-6، HHV-8، HSV، HIV-1، HIV-2 فعال است.

این دارو فقط به صورت فراورده وریدی موجود است. فراهم‌زیستی خوراکی بد و عدم تحمل گوارشی، تاکنون مانع تولید یک فراورده خوراکی شده‌اند. غلظت درمایع مغزی – نخاعی ۶۷-۴۳٪ غلظت سرمی در حالت پایدار است. هرچند میانگین نیمه عمر پلاسمایی آن ۷-۳ ساعت است، تا ۳۰٪ دارو ممکن است در استخوان رسوب کند که نیمه عمر آن چندین ماه است. واکنش‌های بالینی این دارو ناشناخته است. کلیرانس فوسکارنت عمدتاً توسط کلیه انجام می‌گیرد و نسبت مستقیم با کلیرانس کراتینین دارد. با همودیالیز غلظت دارو در سرم تقریباً ۵۰٪ کاهش می‌یابد.

فوسکارنت در درمان بیماری CMV ارگان انتهایی (برای مثال، رتینیت، کولیت و ازوفاژیت)، بیماری در موارد مقاوم به گان‌سیکلوویر و هم‌چنین عفونت‌های HSV و VZV مقاوم به آسیکلوویر مؤثر است. دوز فوسکارنت باید برحسب کلیرانس کراتینین محاسبه شده پیش از هر انفوزیون تیتر شود. استفاده از یک پمپ انفوزیون جهت کنترل سرعت انفوزیون برای اجتناب از سمیت اهمیت دارد و مقادیر نسبتاً زیاد مایع به علت حلالیت ضعیف دارو مورد نیاز می‌باشند. ترکیب گان‌سیکلوویر و فوسکارنت در آزمایشگاه علیه CMV اثر سینرژیستیک دارد و نشان داده شده که از هر یک از دو دارو به عنوان درمان تک‌دارویی در تأخیر پیشرفت رتینیت مؤثرتر است، اما، سمیت نیز با تجویز هر دو دارو به صورت همزمان افزایش می‌یابد. همانند گانسیکلوویر، کاهشی در میزان بروز سارکوم کاپوزی در بیماران تحت درمان درازمدت با فوسکارنت مشاهده شده است.

فوسکارنت برای درمان داخل زجاجیه‌ای رتینیت CMV در بیماران مبتلا به ایدز به کار رفته است، اما مطالعات کافی بر روی کارآیی و ایمن بودن روش به کار رفته در دسترس نیست.

مقاومت به فوسکارنت در عفونت HSV و CMV به دلیل جهش‌های نقطه‌ای در ژن DNA پلی‌مراز است و نوعاً به قرارگرفتن طولانی یا مکرر در معرض دارو ارتباط دارد. جهش در ژن ترانس‌کریپتاز معکوس HIV-1 نیز توصیف شده است. اگرچه ویروس‌های CMV مقاوم به فوسکارنت به طور معمول نسبت به گان‌سیکلوویر مقاومت متقاطع دارند، اما این دارو معمولاً علیه ویروس‌های CMV مقاوم به گان‌سیکلوویر و سیدوفوویر فعال است.

عوارض جانبی بالقوه عبارتند از: عدم کفایت کلیه، هیپو یا هیپرکلسمی و هیپو یا هیپرفسفاتمی، هیپوکالمی و هیپومنیزیمی. پیش بارگذاری (preloading) با محلول سالین و هم‌چنین پرهیز از تجویز همزمان داروهای بالقوه نفروتوکسیک (نظیر آمفوتریسین B، پنتامیدین، آمینوگلیکوزیدها)، به پیش‌گیری از سمیت کلیوی کمک می‌کنند. تجویز همزمان پنتامیدین هیپوکلسمی را بدتر می‌کند که علت آن شلاته شدن کاتیون‌های دوظرفیتی است. زخم‌های آلت که به همراه درمان با فوسکارنت دیده می‌شود ممکن است به دلیل میزان زیاد داروی یونیزه در ادرار باشد. تهوع، استفراغ، کم‌خونی،

جدول ۲-۴۹. داروهای مورد استفاده در درمان عفونت‌های سیتومگالوویروس (CMV)

دارو	روش تجویز	مورد مصرف	دوز پیشنهادی بزرگسالان
وال‌گان سیکلوویر	خوراکی	درمان رتینیت CMV	القایی: ۹۰۰mg دو بار در روز برای ۲۱ روز نگه‌دارنده: ۹۰۰mg روزانه
	خوراکی	پروفیلاکسی CMV (در بیماران پیوندی)	۹۰۰mg روزانه
گان‌سیکلوویر	وریدی	درمان رتینیت CMV	القایی: ۵mg/kg هر ۱۲ ساعت برای ۲۱-۱۴ روز نگه‌دارنده: ۵mg/kg/d یا ۶mg/kg پنج بار در هفته
فوسکارنت	وریدی	درمان رتینیت CMV	القایی: ۶۰mg/kg هر ۸ ساعت یا ۹۰mg/kg هر ۱۲ ساعت برای ۱۴ تا ۲۱ روز نگه‌دارنده: ۹۰-۱۲۰mg/kg/d
سیدوفوویر	وریدی	درمان رتینیت CMV	القایی: ۵mg/kg هر ۷ روز برای ۲ هفته نگه‌دارنده: ۵mg/kg هر هفته

۱) دوز دارو در بیماران مبتلا به عدم کفایت کلیوی باید تنظیم گردد.

آزمایشگاه علیه CMV، HSV، VZV، EBV و HHV-6 و HHV-8 فعال است؛ فعالیت آن علیه CMV تا ۱۰۰ برابر بیش از آسیکلوویر است.

گان‌سیکلوویر به صورت فراورده‌های وریدی تجویز می‌شود. فراهم‌زیستی خوراکی گانسیکلوویر ناچیز است و دیگر در آمریکا در دسترس نیست. ژل گان‌سیکلوویر برای درمان کراتیت حاد هرپسی موجود است. غلظت در مایع مغزی – نخاعی تقریباً ۵۰٪ غلظت سرمی است. نیمه عمر حذفی دارو ۴ ساعت و نیمه عمر دارو در داخل سلول ۱۶ تا ۲۴ ساعت است. کلیرانس دارو، رابطه خطی با کلیرانس کراتینین نیز دارد. گانسیکلوویر به سهولت توسط همودیالیز پاکسازی می‌شود.

نشان داده شده که گان‌سیکلوویر وریدی پیشرفت رتینیت CMV را در بیماران مبتلا به نقص ایمنی به تعویق می‌اندازد. درمان دو دارویی با فوسکارنت و گان‌سیکلوویر در ایجاد تأخیر در پیشرفت رتینیت، مؤثرتر از تجویز هر یک به تنهایی در بیماران مبتلا به AIDS است، (فوسکارنت را ببینید) اگرچه عوارض جانبی دو دارو با هم جمع می‌شوند. گان‌سیکلوویر وریدی هم‌چنین جهت درمان کولیت و ازوفاژیت و پنومونیت CMV نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. پنومونیت در بیماران مبتلا به نقص ایمنی معمولاً با ترکیب گان‌سیکلوویر و ایمونوگلوبولین وریدی CMV درمان می‌شود. گان‌سیکلوویر وریدی که به دنبال آن گان‌سیکلوویر خوراکی و یا دوز بالای آسیکلوویر خوراکی داده شود، خطر عفونت CMV را در گیرندگان پیوند کاهش می‌دهد. اطلاعات محدودی در شیرخواران مبتلا به بیماری نورولوژیک علامت‌دار مادرزادی CMV نشان می‌دهد که درمان با گان سیکلوویر وریدی ممکن است افت شنوایی را کاهش دهد. خطر سارکوم کاپوزی در بیماران ایدزی که برای مدت طولانی گان‌سیکلوویر دریافت می‌کنند، کاهش می‌یابد (احتمالاً به دلیل فعالیت علیه HHV-8 در آزمایشگاه).

گان‌سیکلوویر هم‌چنین ممکن است به صورت تزریق داخل چشمی یا کاشت داخل چشمی جهت درمان رتینیت CMV به صورت تجویز مستقیم به داخل زجاجیه مصرف گردد. درمان همزمان با یک داروی ضد CMV سیستمیک برای جلوگیری از ایجاد عفونت CMV در سایر اندام‌های انتهایی ضروری است.

مقاومت به گان‌سیکلوویر با پیشرفت درمان افزایش می‌یابد. جهش‌های شایع‌تر در UL97 موجب کاهش سطح فرم تری‌فسفریله (فعال) گان‌سیکلوویر می‌شوند. جهش‌های UL54 که موجب یک DNA پلیمراز جهش‌یافته می‌گردند با شیوع کمتری رخ می‌دهند و دارای مقاومت متقاطع با سیدوفوویر یا فوسکارنت هستند. انجام تست حساسیت ضد ویروسی در بیمارانی که شک به مقاومت به طور بالینی در آنها وجود دارد توصیه می‌شود.

شایع‌ترین عارضه جانبی درمان با گانسیکلوویر وریدی، سرکوب مغز استخوان است که برگشت‌پذیری آن وابسته به دوز است. سایر عوارض جانبی بالقوه عبارتند از تهوع، اسهال، تب، بثورات پوستی، سردرد، بی‌خوابی، نوروپاتی محیطی. سمیت سیستم

عصبی مرکزی (گیجی، صرع، اختلالات روانی) و سمیت کبدی به ندرت گزارش شده است. گان‌سیکلوویر داخل زجاجیه‌ای با خون‌ریزی زجاجیه و دکولمان شبکیه همراه بوده است. این دارو در سلول‌های پستانداران موتاژن است و در دوزهای بالا در حیوانات کارسینوژن و امبریوتوکسیک است و موجب اسپرماتوژنز می‌گردد. اهمیت بالینی این اطلاعات مشخص نیست.

سطوح گان‌سیکلوویر ممکن است در بیمارانی که به طور همزمان پروبنسید یا تری‌متوپریم می‌گیرند افزایش یابد. استفاده همزمان از گان‌سیکلوویر و دیدانوزین ممکن است موجب افزایش سطوح دیدانوزین گردد.

وال‌گان‌سیکلوویر

وال‌گان‌سیکلوویر یک پیش‌داروی استر L- والیل گان‌سیکلوویر است که مخلوطی از دو دی‌استرومر است و به سرعت به هنگام تجویز خوراکی توسط استرازهای کبدی و روده‌ای به گان‌سیکلوویر هیدرولیز می‌گردد.

فراهمی زیستی مطلق وال گان‌سیکلوویر خوراکی ۶۰٪ است و توصیه می‌شود با غذا مصرف شود. AUC_{0-24h} ایجاد شده به دنبال مصرف خوراکی وال‌گان‌سیکلوویر (۹۰۰mg یک بار در روز) مشابه با ۵mg/kg/d از گان‌سیکلوویر وریدی می‌باشد و تقریباً ۱/۶۵ برابر گان‌سیکلوویر خوراکی است. روش اصلی حذف این دارو کلیوی و از طریق پالایش گلومرولی و ترشح فعال توبولی می‌باشد. غلظت پلاسمایی وال‌گان‌سیکلوویر تقریباً ۵۰٪ با همودیالیز کاهش می‌یابد.

وال‌گان‌سیکلوویر در جهت درمان رتینیت CMV و برای پیش‌گیری از عفونت CMV در بیمارانی که پیوند ارگان‌های توپر و مغز استخوان دریافت کرده‌اند اندیکاسیون دارد. عوارض جانبی بالقوه و تداخل دارویی و الگوهای مقاومت همان‌هایی هستند که با گان‌سیکلوویر همراه می‌باشند.

فوسکارنت

فوسکارنت (اسیدفسفونوفورمیک) یک ترکیب پیروفسفات غیرآلی است که DNA پلی‌مراز ویروسی، RNA پلی‌مراز یا ترانس‌کریپتاز معکوس HIV را مستقیماً و بی‌آنکه به فعال شدن از طریق فسفریلاسیون نیازی داشته باشد، مهار می‌کند. فوسکارنت مهارکننده محل اتصال پیروفسفات این آنزیم‌ها است و شکسته شدن پیروفسفات را از دئوکسی‌نوکلئوتید تری‌فسفات مهار می‌کند. این دارو در آزمایشگاه علیه HHV-6 ،EBV ،CMV ،VZV، HHV-8 ،HSV ،HIV-1 ،HIV-2 فعال است.

این دارو فقط به صورت فراورده وریدی موجود است. فراهم‌زیستی خوراکی بد و عدم تحمل گوارشی، تاکنون مانع تولید یک فراورده خوراکی شده‌اند. غلظت درمایع مغزی – نخاعی ۶۷–۴۳٪ غلظت سرمی در حالت پایدار است. هرچند میانگین نیمه عمر پلاسمایی آن ۷–۳ ساعت است، تا ۳۰٪ دارو ممکن است در استخوان رسوب کند که نیمه عمر آن چندین ماه است. واکنش‌های بالینی این دارو ناشناخته است. کلیرانس فوسکارنت عمدتاً توسط کلیه انجام می‌گیرد و نسبت مستقیم با کلیرانس کراتینین دارد. با همودیالیز غلظت دارو در سرم تقریباً ۵۰٪ کاهش می‌یابد.

فوسکارنت در درمان بیماری CMV ارگان انتهایی (برای مثال، رتینیت، کولیت و ازوفاژیت)، بیماری در موارد مقاوم به گان‌سیکلوویر و هم‌چنین عفونت‌های HSV و VZV مقاوم به آسیکلوویر مؤثر است. دوز فوسکارنت باید برحسب کلیرانس کراتینین محاسبه شده پیش از هر انفوزیون تیتر شود. استفاده از یک پمپ انفوزیون جهت کنترل سرعت انفوزیون برای اجتناب از سمیت اهمیت دارد و مقادیر نسبتاً زیاد مایع به علت حلالیت ضعیف دارو مورد نیاز می‌باشند. ترکیب گان‌سیکلوویر و فوسکارنت در آزمایشگاه علیه CMV اثر سینرژیستیک دارد و نشان داده شده که از هر یک از دو دارو به عنوان درمان تک‌دارویی در تأخیر پیشرفت رتینیت مؤثرتر است، اما، سمیت نیز با تجویز هر دو دارو به صورت همزمان افزایش می‌یابد. همانند گانسیکلوویر، کاهشی در میزان بروز سارکوم کاپوزی در بیماران تحت درمان درازمدت با فوسکارنت مشاهده شده است.

فوسکارنت برای درمان داخل زجاجیه‌ای رتینیت CMV در بیماران مبتلا به ایدز به کار رفته است، اما مطالعات کافی بر روی کارآیی و ایمن بودن روش به کار رفته در دسترس نیست.

مقاومت به فوسکارنت در عفونت HSV و CMV به دلیل جهش‌های نقطه‌ای در ژن DNA پلی‌مراز است و نوعاً به قرارگرفتن طولانی یا مکرر در معرض دارو ارتباط دارد. جهش در ژن ترانس‌کریپتاز معکوس HIV-1 نیز توصیف شده است. اگرچه ویروس‌های CMV مقاوم به فوسکارنت به طور معمول نسبت به گان‌سیکلوویر مقاومت متقاطع دارند، اما این دارو معمولاً علیه ویروس‌های CMV مقاوم به گان‌سیکلوویر و سیدوفوویر فعال است.

عوارض جانبی بالقوه عبارتند از: عدم کفایت کلیه، هیپو یا هیپرکلسمی و هیپو یا هیپرفسفاتمی، هیپوکالمی و هیپومنیزیمی. پیش بارگذاری (preloading) با محلول سالین و هم‌چنین پرهیز از تجویز همزمان داروهای بالقوه نفروتوکسیک (نظیر آمفوتریسین B، پنتامیدین، آمینوگلیکوزیدها)، به پیش‌گیری از سمیت کلیوی کمک می‌کنند. تجویز همزمان پنتامیدین هیپوکلسمی را بدتر می‌کند که علت آن شلاته شدن کاتیون‌های دوظرفیتی است. زخم‌های آلت که به همراه درمان با فوسکارنت دیده می‌شود ممکن است به دلیل میزان زیاد داروی یونیزه در ادرار باشد. تهوع، استفراغ، کم‌خونی،

افزایش آنزیم‌های کبدی و خستگی در مصرف آن گزارش شده است. خطر ایجاد آنمی در بیمارانی که به صورت همزمان زیدوودین دریافت می‌کنند، مضاعف است. سمیت دستگاه عصبی مرکزی شامل سردرد، توهم و حملات تشنجی است. خطر تشنج ممکن است با استفاده همزمان از ایمی‌پنم افزایش یابد. در مطالعات پیش‌بالینی، این دارو موجب آسیب کروموزومی شده است.

سیدوفوویر

سیدوفوویر[1] یک آنالوگ نوکلئوتیدی سیتوزین است که در آزمایشگاه علیه CMV، HSV-1، HSV-2، VZV، EBV، HHV-6، HHV-8، آدنوویروس، پاکس‌ویروس‌ها، پولیوماویروس‌ها و ویروس پاپیلوم انسانی فعال است. برخلاف گان‌سیکلوویر، فسفریلاسیون سیدوفوویر به دی‌فسفات فعال به آنزیم‌های ویروسی نیازی ندارد. (شکل ۲-۴۹)؛ بنابراین عملکرد آن علی‌رغم کمبود تیمیدین کیناز یا زنجیره‌های تغییریافته در CMV یا HSV صورت می‌گیرد. سیدوفوویر فسفات، هم به عنوان یک مهارکننده قوی و هم به عنوان یک سوبسترای جایگزین برای DNA پلی‌مراز ویروسی عمل می‌کند، موجب مهار رقابتی ساخت DNA می‌گردد و در زنجیره DNA ویروسی جای می‌گیرد. ویروس‌های مقاوم به سیدوفوویر در آزمایشگاه جدا شده‌اند. این ویروس‌ها تمایل به مقاومت متقاطع با گان‌سیکلوویر دارند، اما حساسیت به فوسکارنت را حفظ می‌نمایند.

اگرچه نیمه عمر نهایی سیدوفوویر در حدود ۲/۶ ساعت است، نیمه عمر داخل سلولی متابولیت فعال آن (سیدوفوویر دی‌فسفات) طولانی بوده و در حدود ۶۵-۱۷ ساعت می‌باشد. به این ترتیب، به تجویز مکرر آن نیازی نخواهد بود. نیمه عمر یک متابولیت دیگر آن (سیدوفوویر فسفوکولین) حداقل ۸۷ ساعت بوده و به نظر می‌رسد به عنوان یک منبع داخل سلولی داروی فعال عمل می‌کند. نفوذ دارو به مایع مغزی — نخاعی ضعیف می‌باشد. حذف دارو از طریق ترشح فعال توبولی در کلیه صورت می‌گیرد. نشان داده شده که همودیالیز high-flux سطوح سرمی سیدوفوویر را تقریباً تا ۷۵٪ کاهش می‌دهد.

تجویز سیدوفوویر داخل وریدی در درمان رتینیت CMV مؤثر است و به صورت تجربی در درمان عفونت‌های آدنوویروس، HPV، BK پولیوماویروس، واکسینا و پاکس‌ویروس مورد استفاده قرار می‌گیرد. سیدوفوویر داخل وریدی باید به همراه پروبنسید (2g، سه ساعت پیش از انفوزیون و ۱ گرم ۲ و ۸ ساعت پس از آن) تجویز شود تا مانع از ترشح فعال توبولی شده و سبب کاهش سمیت کلیوی گردد. قبل از هر انفوزیون، دوز دارو بایستی متناسب با کلیرانس کراتی‌نین یا وجود پروتئین ادراری تعدیل شود و مایع کافی به بیمار برسد. شروع درمان با سیدوفوویر در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه ممنوع است. تجویز مستقیم سیدوفوویر به داخل زجاجیه به علت سمیت چشمی توصیه نمی‌شود.

عارضه جانبی اصلی سیدوفوویر داخل وریدی، سمیت کلیوی توبول پروگزیمال وابسته به دوز است که می‌توان با هیدراتاسیون بیمار با سالین نرمال قبل از تجویز دارو آن را کاهش داد. پروتئینوری، ازتمی، اسیدوز متابولیک و سندرم فانکونی ممکن است رخ دهد. بایستی از تجویز همزمان سایر داروهای بالقوه سمی برای کلیه (مانند آمفوتریسین B، آمینوگلیکوزیدها، NSAIDها، پنتامیدین، فوسکارنت) اجتناب شود. تجویز قبلی فوسکارنت ممکن است خطر سمیت کلیوی را افزایش دهد. سایر عوارض بالقوه درمان با سیدوفوویر عبارتند از اوویئت، هیپوتونی کره چشم، و نوتروپنی (۲۴-۱۵٪). تجویز همزمان پروبنسید ممکن است سایر عوارض یا تداخلات دارویی را ایجاد کند (فصل ۳۶). سیدوفوویر موتاژنیک، گنادوتوکسیک و امبریوتوکسیک است و آدنوکارسینوم پستان و هیپواسپرمی را در حیوان ایجاد می‌کند.

داروهای تجربی

Brincidofovir داروی نوکلئوزیدی با فعالیت بر ضد HSV، CMV، آدنوویروس، ویروس BK و ویروس آبله است. اخیراً این دارو جهت درمان عفونت‌های CMV و آدنوویروس تحت مطالعات بالینی است.

■ داروهای ضد رتروویروس

از زمان معرفی اولین داروی ضد رتروویروس به نام زیدوودین در سال ۱۹۸۷ پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه داروهای ضد رتروویروس صورت گرفته است. شش گروه داروهای ضد رتروویروس در دسترس عبارتند از: مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی / نوکلئوتیدی (NRTIs)، مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی (NNRTIs)، مهارکننده‌های پروتئاز (PIs)، مهارکننده‌های اتصال، آنتاگونیست‌های گیرنده CCR5 (همچنین مهارکننده‌های ورود نام گرفته‌اند)، و مهارکننده‌های انتقال زنجیره اینتگراز HIV (INSTIs) (جدول ۳-۴۹). این داروها همانندسازی HIV را در مراحل مختلف سیکل مهار می‌کند (شکل ۳-۴۹).

آگاهی بیش‌تر از دینامیک ویروس با استفاده از تست‌های مقاومت دارویی و viral load نشان داده است که درمان ترکیبی با

1. cidofovir

جدول ۳-۴۹. داروهای ضد رتروویروس در دسترس

دارو	کلاس دارو	دوز توصیه شده بزرگسالان	توصیه برای تجویز	عوارض جانبی شایع	نکات
آباکاویر	NRTI[1]	۳۰۰mg دو بار در روز یا ۶۰۰mg در روز	بررسی از نظر رد وجود آلل HLA-B5701 قبل از شروع درمان توصیه شده است.	بثورات، واکنش افزایش حساسیتی، تهوع، احتمال افزایش MI	از مصرف الکل پرهیز کنید.
آتازاناویر	مهارکننده پروتئاز[2]	۴۰۰mg در روز یا ۳۰۰mg در روز با ۱۰۰mg ریتوناویر. یا ۱۵۰mg کوبی‌سیستات در روز. دوز را در نارسایی کبد تنظیم کنید.	همراه غذا مصرف شود. دوز دارو را از آنتی‌اسید تا یک ساعت فاصله دهید. دوز دارو را از داروهای ضد اسید تا ۱۰ ساعت و بیش‌تر فاصله دهید.	تهوع، اسهال، بثورات پوستی، هیپربیلی روبینمی غیرمستقیم، افزایش فاصله PR ↑6 ↑ آنزیم‌های کبدی	جهت موارد منع تجویز همزمان با داروهای دیگر توضیح ۴ را ملاحظه نمایید. از مصرف اتراویرین، فاسامپرناویر، نویراپین الویتگراویر، کوبی‌سیستات، تیپراناویر و PPI خودداری شود. در صورت نارسایی شدید کبدی مصرف نشود.
داروناویر	مهارکننده پروتئاز[2]	درمان مجدد: ۶۰۰mg دو بار در روز با ۱۰۰mg ریتوناویر دو بار در روز درمان اولیه: ۸۰۰mg در روز با ریتوناویر ۱۰۰mg در روز یا ۱۵۰mg کوبی‌سیستات	همراه غذا صرف شود	اسهال، سردرد، تهوع، بثورات پوستی، هیپرلیپیدمی، ↑ آنزیم‌های کبدی، ↑ آمیلاز سرم	در بیماران مبتلا به آلرژی به سولفا خودداری شود. جهت موارد منع تجویز همزمان با داروهای دیگر توضیح ۴ را ملاحظه نمایید. از مصرف الویتگراویر، کوبی‌سیستات و سیم‌پرویر اجتناب شود.
دلاویردین	NNRTI	۴۰۰mg سه بار در روز	با فاصله حداقل یک ساعته از ddI یا آنتی‌اسید تجویز گردد.	بثورات، افزایش آنزیم‌های کبد، سردرد، تهوع، اسهال	جهت موارد منع تجویز همزمان با داروهای دیگر توضیح ۴ را ببینید. از مصرف همزمان فوزامپرناویر خودداری شود. تراتوژن است (در موش‌ها).
دیدانوزین[3] (ddI)	NRTI[1]	قرص ۴۰۰mg در روز یا ۲۰۰mg دو بار در روز (تنظیم دوز برای وزن)[3] پودر بافر: ۲۵۰mg دو بار در روز[3]	با معده خالی مصرف شود	نوروپاتی محیطی، پانکراتیت، اسهال	از تجویز همزمان داروهای نوروپاتیک (مانند استاوودین، زال‌سیتابین، ایزونیازید) و ریباویرین یا آلوپورینول پرهیز شود. قرص جویدنی آن محتوی فنیل آلانین است.

جدول ۳-۴۹. داروهای ضد رتروویروس در دسترس

دارو	کلاس دارو	دوز توصیه شده بزرگسالان	توصیه برای تجویز	عوارض جانبی شایع	نکات
دولوتگراویر (Dolutegravir)	INSTI	اگر اولین بار است مصرف می‌کند: ۵۰mg در روز در صورت تجویز همزمان با افاویرنز، فوزامپرناویر / ریتوناویر یا ریفامپین و یا اگر جهش‌های INSTI مشخص باشد: ۵۰mg دوبار در روز	با فاصله‌ی حداقل ۲ ساعت از آنتی‌اسید یا کاتیون‌های پلی‌والانت مصرف شود.	بی‌خوابی، سردرد، واکنش افزایش حساسیتی، افزایش آنزیم‌های کبدی	از مصرف همزمان کاربامازپین، دوفتیلید، نویراپین، فنوباربیتال فنی‌توئین اجتناب شود.
افاویرنز	NNRTI	۶۰۰mg در روز	با معده خالی مصرف شود. موقع خواب مصرف شود.	اثر بر CNS، بثورات، افزایش آنزیم‌های کبد، سردرد، تهوع	به زیرنویس ۴ برای داروهای با منع مصرف مراجعه کنید. در پستانداران تراتوژن است. از مصرف همزمان الویتگراویر / کوبی‌سیستات، اتراویرین، ایندیناویر، سیمپرویر اجتناب شود.
الویتگراویر (Elvitegravir)	INSTI	در اولین مصرف: ۱۵۰ میلی‌گرم در روز به صورت ترکیب با کوبی‌سیستات، تنوفوویر، و امتریسیتابین ۲۰۰ در درمان‌های بعدی: ۸۵mg تا ۱۵۰mg در روز به همراه یک مهارکننده‌ی پروتئاز	همراه غذا مصرف شود. با فاصله‌ی حداقل ۲ ساعت از آنتی‌اسید مصرف شود.	اسهال، بثورات ↑ آنزیم‌های کبدی، سردرد، تهوع	توضیح ۴ را ملاحظه کنید از مصرف افاویرنز و نویراپین بپرهیزید.
امتری‌سیتابین	NRTI[1]	۲۰۰mg در روز		سردرد، اسهال، تهوع، بثورات، هیپرپیگمانتاسیون پوستی	همزمان با لامیوودین تجویز نگردد.
انفوویرتاید	مهارکننده فیوژن	۹۰mg دو بار در روز زیر جلدی		واکنش‌های موضعی محل تزریق و واکنش‌های افزایش حساسیت، بی‌خوابی، سردرد، گیجی، تهوع، ائوزینوفیلی، احتمال پنومونی باکتریال را افزایش می‌دهد.	
اتراویرین (Etravirine)	NNRTI	۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز	همراه با غذا مصرف شود	بثورات، تهوع، اسهال	به توضیح ۴ برای داروهای با منع مصرف توجه شود. با ایندیناویر، آتازاناویر، تیپراناویر، افاویرنز، الویتگراویر / کوبی‌سیتات، فوزامپرناویر مصرف نشود.
فوزامپرناویر	مهارکننده پروتئاز[2]	۱۴۰۰mg دو بار در روز یا ۷۰۰mg دو بار در روز با ۱۰۰mg ریتوناویر دو بار در روز یا ۱۴۰۰mg در روز با ریتوناویر ۱۰۰-۲۰۰mg در روز، دوز دارو در نارسایی کبد تنظیم گردد.		اسهال، تهوع، راش، سردرد، افزایش آنزیم‌های کبدی	مراجعه به زیرنویس ۴. همزمان با اتراویرین، لوپیناویر/ریتوناویر، الویتگراویر کوبی‌سیستات نویراپین تجویز

جدول ۳-۴۹. داروهای ضد رتروویروس در دسترس

دارو	کلاس دارو	دوز توصیه شده بزرگسالان	توصیه برای تجویز	عوارض جانبی شایع	نکات
					نگردد. سایمتیدین، دی‌سولفیرام، مترونیدازول، ویتامین E، محلول خوراکی ریتوناویر و الکل در زمان مصرف محلول خوراکی نباید داد. در بیمارانی که به سولفا آلرژی دارند و یا نارسایی شدید کبدی دارند، تجویز نشود.
ایندیناویر	مهارکننده پروتئاز[2]	۸۰۰mg هر ۸ ساعت یا ۸۰۰mg دو بار در روز با ۱۰۰-۲۰۰mg ریتوناویر و یا در روز، دوز دارو در نارسایی کبد تنظیم گردد.	با معده خالی مصرف شود. حداقل ۴۸OZ مایع در روز نوشیده شود. با فاصله یک ساعته از تجویز ddI، مصرف شود.	نفرولیتیاز، تهوع، افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم، سردرد، اسهال، امکان افزایش MI وجود دارد.	توضیح ۴ را ببینید. هم‌چنین از تجویز اتراویرین وافاویرنز خودداری شود.
لامیوودین	NNTI[1]	۱۵۰mg دو بار در روز یا ۳۰۰mg روزانه[3]		تهوع، سردرد، خستگی، گیجی	با زالسیتابین امتریسیتابین تجویز نگردد.
لوپیناویر / ریتوناویر	مهارکننده پروتئاز / مهارکننده پروتئاز[2]	۱۰۰mg/۴۰۰mg دو بار در روز یا ۲۰۰mg/۸۰۰mg در روز	با فاصله ۱ ساعته از دیدانوزین تجویز گردد	تهوع، اسهال، درد شکم، افزایش آنزیم‌های کبد، هیپرتری‌گلیسیریدمی، احتمال افزایش MI وجود دارد.	توضیح ۴ را ببینید. از مصرف داروناویر، الویتگراویر / کوبی‌سیستات، تیپرانــاویر، فوزامپرناویر خودداری شود. از مصرف دی‌سولفیرام و مترونیدازول با محلول خوراکی خودداری شود.
ماراویروک	مهارکننده CCR5	۳۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز؛ ۱۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز همراه با مهارکننده‌های CYP3A؛ ۶۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز همراه با القاکننده‌های CPY3A		سرفه، درد عضلانی، اسهال، اختلال خواب، افزایش آنزیم‌های کبدی، افزایش احتمال MI	به توضیح ۴ در مورد داروهایی که باید همراه با این دارو با احتیاط تجویز شوند توجه کنید. در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی تجویز نشود.
نلفیناویر	مهارکننده پروتئاز[2]	۷۵۰mg سه بار در روز یا ۱۲۵۰mg دو بار در روز	همراه با غذا	اسهال، تهوع، نفخ	توضیح ۴ را ببینید. پودر خوراکی آن محتوی فنیل‌آلانین است.
نویراپین	NNRTI	۲۰۰mg دو بار در روز.	دوز دارو را از ۲۰۰mg در روز به تدریج در طی ۱۴ روز افزایش دهید.	بثورات، تهوع، هپاتیت، سردرد، هپاتیت گاه fulminant است.	از مصرف همزمان آتازاناویر دولوتگراویر، الویتگراویر /

جدول ۳-۴۹. داروهای ضد رتروویروس در دسترس

دارو	کلاس دارو	دوز توصیه شده بزرگسالان	توصیه برای تجویز	عوارض جانبی شایع	نکات
					کوبی‌سیستات، فوزامپرناویر، پرهیز شود. در صورت اختلال کبدی متوسط یا شدید منع مصرف دارد.
رالتگراویر	INSTI	۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز		سردرد، خستگی، تهوع، دردهای عضلانی، افزایش آنزیم‌های کبدی، ↑ آمیلاز	قرص جویدنی آن‌فنیل آلانین دارد.
ریلپیویرین	NNRTI	۲۵ میلی‌گرم در روز	همراه با غذا مصرف شود. به فاصله ≥ ۴ ساعت از آنتی‌اسید یا H_2 بلوکر مصرف شود.	بی‌خوابی، افسردگی، بثورات، افزایش آنزیم‌های کبدی، سردرد	به توضیح ۴ در مورد داروهای با منع مصرف توجه شود.
ریتوناویر	مهارکننده پروتئاز[2]	۶۰۰mg دو بار در روز	همراه با غذا با فاصله ۲ ساعت از دیدانوزین. برای بهبود تحمل دوز دارو را در طی ۲-۱ هفته به تدریج افزایش دهید (از ۳۰۰mg دو بار در روز). کپسول‌ها و نه محلول خوراکی را در یخچال نگه‌داری کنید.	اسهال، تهوع، هپاتیت، پارستزی	توضیح ۴ را ببینید. از تجویز دی‌سولفیرام و مترونیدازول با محلول خوراکی اجتناب کنید.
ساکیناویر ریلپیویرین*	مهارکننده پروتئاز[2]	۱۰۰۰mg دو بار در روز با ریتاناویر ۱۰۰mg دو بار در روز	در عرض ۲ ساعت پس از صرف غذای کامل مصرف شود.	تهوع، اسهال، درد شکمی، سوءهاضمه، بثورات	توضیح ۴ را ببینید. از مصرف همزمان کپسول سیر داروناویر، تیپراناویر و داروهایی که فاصلهٔ QT را افزایش می‌دهند، خودداری کنید و در نارسایی شدید کبد تجویز نگردد.
استاوودین	NRTI[1]	۳۰-۴۰mg دو بار در روز بسته به وزن[3]		نوروپاتی محیطی، ضعف عضلانی صعودی و سریع پیش‌رونده (نادر)، پانکراتیت	با داروهای نوروپاتیک (دیدانوزین، زالسیتابین، ایزونیازید) مصرف نشود. به همراه زیدوودین مصرف نشود.
تنوفوویر آلافنامید	NRTI[1]	۱۰mg روزانه همراه با امسیتابین و الویتگراویر / کوبی سیستات؛ ۲۵mg در روز همراه با امسیتابین ± ریلپیویرین		عوارض گوارشی، سردرد، ↑ کراتی‌نین، پروتئینوری	از مصرف القاکنندگان P-گلیکوپروتئین (ریفامپین، ریفابوتین، فنوباربیتال،

جدول ۳-۴۹. داروهای ضد رتروویروس در دسترس

دارو	کلاس دارو	دوز توصیه شده بزرگسالان	توصیه برای تجویز	عوارض جانبی شایع	نکات
					St.John's Wort، تیپراناویر / ریتوناویر) اجتناب شود. در نارسایی شدید کلیه مصرف نشود.
تنوفوویر دیزوپروکسیل فومارات	NRTI[1]	۳۰۰mmg در روز		تهوع، اسهال، سردرد، استفراغ، نارسایی کلیه، نفخ	از مصرف آتازاناویر، دیدانوزین، پروبنسید اجتناب شود.
تیپراناویر	مهارکننده پروتئاز[2]	تیپراناویر ۵۰۰mg دو بار در روز / ریتوناویر ۲۰۰mg دو بار در روز	همراه غذا مصرف شود. از ddI تا حداقل ۲ ساعت فاصله داده شود. از مصرف آنتی‌اسید پرهیز شود.	اسهال، تهوع، استفراغ، درد شکمی، بثورات پوستی، ↑ آنزیم‌های کبد، هیپرلیپیدمی	به زیرنویس ۴ رجوع کنید. برای داروهایی با منع مصرف. از مصرف همزمان اتراویرین، فوزامپرناویر، ساکی‌ناویر خودداری شود. لاتازاناویر، الویتگراویر / کوبی‌سیستات، لوپی‌ناویر / ریتوناویر در بیماران با حساسیت به سولفا نباید تجویز گردد. در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کبدی که در معرض احتمال خون‌ریزی هستند، تجویز نشود. از مصرف ویتامین E با محلول‌های خوراکی اجتناب شود.
زیدوودین	NRTI[1]	۲۰۰mg سه بار در روز یا ۳۰۰mg دو بار در روز[3]		کم‌خونی ماکروسیتیک، نوتروپنی، تهوع، بی‌خوابی، سردرد، میوپاتی	با داروهای سرکوب‌کننده مغز استخوان (مثل گان‌سیکلوویر، ریباویرین) مصرف نشود. از مصرف همزمان استاوودین خودداری شود.

۱. تمام داروهای NRTI با خطر اسیدوز لاکتیک و استئاتوز کبدی به عنوان عوارض جانبی بالقوه همراه هستند.

۲. تمام داروهای مهارکننده پروتئاز (PI) با خیر هیپرلیپیدمی، توزیع مناسب چربی، هیپرگلیسمی، و مقاومت به انسولین به عنوان عوارض جانبی بالقوه همراه هستند.

زیرنویس جدول

۳. در نارسایی کلیه دوز تنظیم گردد.

۴. به خاطر تغییر تماس سیستمیک، داروهایی که با سیستم CYP3A4 واکنش می‌دهند باید با احتیاط مصرف شوند که شامل آلفوزوسین، آمیودارون، اپرپیتانت، آرتمتر / لومفانترین، آستمیزول، آتوواکوان بنزودیازپین‌ها (دیازپام، میدازولام، تریازولام)، بکساروتن، بپریدیل، بوسنتان، بوپروپیون، مسدودکننده‌های کانال کلسیم (دیلتیازم، فلودیپین، نیفدیپین، نیمودیپین، وراپامیل)، کاربامازپین، سریتینیب، سیمتدین، سیزاپراید، کلوپیدوگرل، کلشی‌سین، کونی‌واپتان، کورتیکوستروئیدها، سیکلوسپورین، دابرافنیب، داپسون، دزی‌پرامین، مهارکننده‌های مستقیم فاکتور Xa (آپیکسابان، ریواروکسابان)، دیزوپیرامید، دوفتیلید، دروندارون، انزالوتامید، مشتقات آلکالوئیدی ارگوت، اتینیل استرادیول / نوراتیندرون استات، فلکاینید، فلوتیکازون، ژستودن، ایدآلیزیب ایرینوتکان، ایواکافتور، لوودوپا، لیدوکائین، لوماکافتور، لوراسیدون، داروهای ماکرولیدی (کلاریترومایسین، تلیترومایسین)، متادون، میتوتان، نفسیلین، مهارکننده‌های PDE5، فنوباربیتال، فنی‌توئین، پیموزاید، پریمیدون، پروپافنون، مهارکننده‌های پمپ پروتون، کینیدین، ریفابوتین، سالمترول، اسپیرونولاکتون، داروهای استاتینی، St.John's Wort، تاکرولیموس، داروهای ضد قارچ تریازول (ایتراکونازول، کتوکونازول، پساکونازول وریکونازول)، ترفنادین و وارفارین. INSTI، مهارکننده‌ی انتقال زنجیره اینتگراز؛ NNRTI، مهارکننده‌ی ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی، NRTI، مهارکننده‌ی ترانس‌کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی / نوکلئوتیدی؛ PI، مهارکننده‌ی پروتئاز.

** در کتاب این دارو ذکر شده است ولی با توجه به آنکه ردیف قبلی نیز همین دارو است و اطلاعات این ردیف مربوط به داروی saquinavir می‌باشد، احتمالاً این دارو مدنظر بوده است.*

داروهای دارای بیش‌ترین کارایی و داروهای مؤثر توانسته است سبب کاهش تکثیر ویروس به پایین‌ترین حد ممکن و کاهش جهش تجمعی و کاهش احتمال بروز مقاومت دارویی شود. لذا، تجویز درمان ضد رتروویروسی ترکیبی که معمولاً از ترکیب ۳ داروی ضد رتروویروسی با الگوهای قابلیتی متفاوت تشکیل شده است و به عنوان درمان استاندارد این بیماران درآمده است. حساسیت ویروس به یک داروی خاص در بین بیماران مختلف متغیر بوده و ممکن است با گذشت زمان به دلیل ایجاد مقاومت تغییر کند. لذا، انتخاب این‌گونه ترکیبات با توجه به هر فرد باید دقت صورت گیرد. در انتخاب داروها علاوه بر قدرت و حساسیت دارو، فاکتورهای مهم دیگر عبارتند از قدرت تحمل دارو، راحتی مصرف دارو و میزان پذیرش بیمار. داروهای جدید با قدرت بیش‌تر، سمیت کمتر و تحمل‌پذیری خوب سهولت درمان طولانی‌مدت و زودرس را افزایش می‌دهند. با در دسترس قرارگرفتن داروهای جدید، استفاده از چند داروی قدیمی‌تر به خاطر قدرت ضد ویروسی کمتر یا ایمنی کمتر کاهش یافته است. زالسیتابین (ddC؛ دی‌دئوکسی سیتیدین) برای مثال دیگر عرضه نمی‌شود و رژیم‌های محتوی زیدوودین (AZT: آزیدوتیمیدین)، ddI (دیدانوزین)، یا استاوودین (d4T) به ندرت به عنوان رژیم خط اول درمان توصیه می‌شوند.

کاهش میزان ویروس در گردش خون متعاقب درمان ضد ویروسی با بقای بیش‌تر و مرگ‌ومیر کمتری همراه است. شواهد اخیر نشان داده است که علاوه بر فواید بالینی برای بیمار، استفاده از درمان ضد ویروسی به مقدار زیادی خطر انتقال هتروسکسوال HIV را کاهش می‌دهد.

بحث در مورد عوامل ضد ویروسی در این فصل به HIV-1 اختصاص دارد. باید توجه داشت که الگوی حساسیت HIV-2 به این داروها متفاوت است، هرچند یک مقاومت ذاتی نسبت به NNRTIها و انفوویرتید و مقاومت کمتر به NRTIها و PIها وجود دارد.

مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی و نوکلئوتیدی (NRTIها)

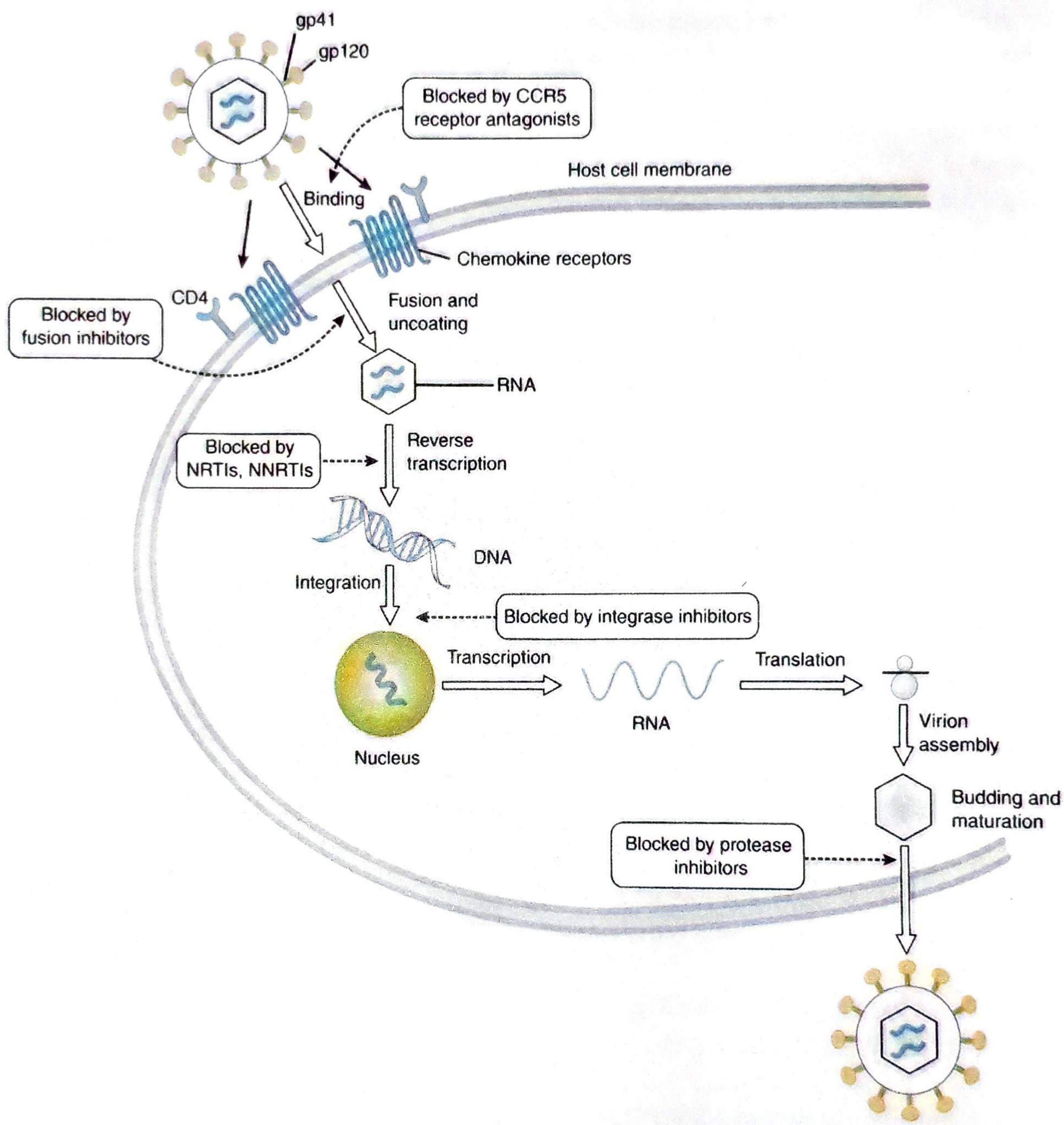
NRTIها به وسیله مهار رقابتی ترانس کریپتاز معکوس HIV-1 عمل می‌کنند و هم‌چنین می‌توانند با ادغام در زنجیره DNA ویروسی در حال رشد، موجب ختم آن شوند (شکل ۳-۴۹). هر یک از داروها باید برای فعال شدن داخل سیتوپلاسمی، توسط آنزیم‌های سلولی فسفریله شده و به شکل تری‌فسفات درآیند.

جهش‌های ایجادکننده‌ی مقاومت عبارتند از M184V، L74V، D67N و M41L. در رژیم‌هایی که باعث سرکوب کامل نمی‌شوند، تجویز لامیوودین یا امتریسیتابین موجب جهش فوری M184V می‌شود؛ با این حال، هرچند این جهش باعث کاهش حساسیت به آباکاویر، دیدانوزین و زالسیتابین می‌شود، وجود آن ممکن است حساسیت فنوتیپی به زیدوودین را برقرار کند. جهش K65R/N با کاهش حساسیت به تنوفوویر، آباکاویر، لامیوودین و امتریسیتابین همراه است.

تمام NRTIها ممکن است با سمیت میتوکندریایی همراه باشند که به صورت نوروپاتی محیطی، پانکراتیت، لیپوآتروفی و استئاتوز کبدی تظاهر می‌کند. اسیدوز لاکتیک با شیوع کمتر رخ داده و می‌تواند کشنده باشد. در پی افزایش سریع غلظت آمینوترانسفرازها، هپاتومگالی پیشرونده، یا اسیدوز متابولیک با علت ناشناخته، تجویز NRTI باید متوقف شود. لیپوآتروفی و مقاومت به انسولین اغلب با استفاده از آنالوگ‌های تیمیدین استاوودین و زیدوودین و به ندرت با استفاده از تنوفوویر، لامی‌وودین، امتریسیتابین و آباکاویر ایجاد می‌شود.

آباکاویر

آباکاویر یک آنالوگ گوانوزین است که در پی تجویز خوراکی به خوبی جذب می‌شود (۸۳٪) و جذب آن تحت تأثیر غذا قرار



شکل ۳-۴۹. چرخه زندگی HIV. اتصال گلیکوپروتئین‌های ویروس به سلول‌های CD4 و گیرنده‌های کموکاین سلول‌های میزبان. قبل از فیوژن از طریق gp41 و ورود ویروس به داخل سلول صورت می‌گیرد. بعد از پوشش‌برداری، ترانس کریپتاسیون معکوس. RNA تک‌رشته‌ای HIV را به DNA تبدیل می‌کند و DNA دو رشته‌ای وارد ژنوم میزبان می‌شود. نسخه‌برداری ژنی توسط آنزیم‌های سلول میزبان سبب تولید mRNA می‌شود. سپس mRNA به پروتئین‌هایی ترجمه می‌شود که ویریون‌های غیرعفونی نارس را سرهم‌بندی می‌کنند، سپس ویریون‌های مذکور را از غشای سلول میزبان جوانه می‌زنند. تولید ویریون‌های عفونی از طریق شکست پروتئولیتیک صورت می‌گیرد. NNRTIs، مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی؛ NRTIs، مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی / نوکلئوتیدی.

نمی‌گیرد. نیمه عمر سرمی ۱/۵ ساعت است. گلوکورونیداسیون و کربوکسیلاسیون کبدی بر روی دارو انجام می‌گیرد در نارسایی خفیف کبدی می‌گیرد. در نارسایی خفیف کبدی کاهش دوز توصیه می‌شود. در بیماران مبتلا به بیماری متوسط یا شدید

کبدی یافته‌ای وجود ندارد. از آنجا که دارو توسط الکل دهیدروژناز متابولیزه می‌شود، سطوح سرمی آباکاویر با مصرف خوراکی همزمان الکل (اتانول) افزایش می‌یابد. سطح مایع مغزی ـ نخاعی در حدود یک سوم سطح پلاسمایی است. آباکاویر اغلب به همراه لامیوودین تجویز می‌شود. آباکاویر یکی از داروهای NRTI است که در حاملگی می‌توان از آن استفاده کرد (جدول ۵ـ۴۹).

واکنش‌های افزایش حساسیتی (و گاه مرگبار) در ۸٪ درصد از بیماران تحت درمان با آباکاویر گزارش شده است و ممکن است در صورت مصرف یک بار در روز شدیدتر باشد. علایم آن (که عموماً در ۶ هفته نخست درمان ظاهر می‌شوند) عبارتند از تب، ناخوشی، تهوع، استفراغ، خستگی، اسهال و درد شکم. علایم تنفسی نظیر تنگی نفس، فارنژیت، و سرفه نیز ممکن است وجود داشته باشند و بثورات پوستی در ۵۰٪ افراد روی می‌دهند. اختلالات آزمایشگاهی نظیر افزایش خفیف ترانس‌آمینازها یا کراتین‌کیناز سرمی . ارزیابی از نظر آلل HLA-B5701 قبل از آغاز درمان با آباکاویر، برای شناسایی بیماران در معرض خطر واکنش بیش‌حساسیتی توصیه می‌شود (جدول ۴ـ۵ را ببینید). اگرچه که ارزش مثبت پیش‌بینی کننده (PPV) این تست ۵۰٪ است اما ارزش منفی آن (NPV) تقریباً ۱۰۰٪ است.

بثورات پوستی در تقریباً ۵٪ بیماران رخ می‌دهد و معمولاً در ۶ هفته اول درمان است. سایر عوارض جانبی عبارتند از تب، تهوع، استفراغ، اسهال، سردرد و خستگی، تنگی نفس و پانکراتیت. به دلیل افزایش خطر احتمالی حوادث میوکاردی، در بعضی مطالعات، در بیماران دارای عوامل خطرساز قلبی، آباکاویر را باید با احتیاط تجویز کرد. اثر سمیت میتوکندریایی و اختلالات متابولیسم لیپید در آباکاویر کمتر از سایر آنالوگهای نوکلئوزیدی است.

دیدانوزین (Didanosine)

دیدانوزین (ddI) یک آنالوگ صناعی دزوکسی آدنوزین است. فراهم‌زیستی خوراکی این دارو ۴۰٪ است، ولی ترکیبات بافری یا پوشش‌دار آن برای جلوگیری غیرفعال‌سازی توسط اسید معده، باید تجویز شود. غلظت دارو در مایع مغزی ـ نخاعی، تقریباً ۲۰٪ غلظت سرمی آن است. نیمه عمر دفعی دارو ۱/۵ ساعت است، اما نیمه عمر داخل سلولی ترکیب فعال، ۲۴ـ۲۰ ساعت می‌باشد. حذف دارو از طریق متابولیسم سلولی و دفع کلیوی انجام می‌گیرد.

سمیت اصلی درمان با دیدانوزین، پانکراتیت وابسته به دوز و نوروپاتی حسی محیطی دیستال است. وجود سایر عوامل خطرساز پانکراتیت (نظیر اعتیاد به الکل، هیپرتری‌گلیسریدمی، بارداری) از موارد منع نسبی مصرف دیدانوزین است و سایر داروهای بالقوه سمی برای لوزالمعده (نظیر زالسی‌تابین و استاوودین، ایزونیازید، وین کریستین، ریباویرین و هیدروکسی اوره) نباید تجویز شوند. سایر عوارض جانبی گزارش شده عبارتند از اسهال (به ویژه با ترکیبات بافر)، هپاتیت، زخم مری، کاردیومیوپاتی و سمیت دستگاه عصبی مرکزی (سردرد، تحریک‌پذیری، بی‌خوابی)، هیپرتری-گلیسیریدمی. به دلیل افزایش خطر اسیدوز لاکتیک در همراهی با استاوودین، از استفاده از این ترکیب باید خودداری شود. با توجه به گزارشاتی دال بر تغییرات شبکیه و نوریت عصب بینایی در بیمارانی که دیدانوزین دریافت کرده‌اند (به ویژه در بزرگسالان تحت درمان با دوزهای بالا و در اطفال)، معاینات دوره‌ای شبکیه الزامی است. سطح سرمی دیدانوزین در پی تجویز همزمان با تنوفویر افزایش یافته و نیاز به کاهش دوز ضروری است. دیدانوزین نباید همراه با ریباورین یا آلوپورینول مصرف شود. بافر موجود در قرص‌های دیدانوزین با جذب دلاویریدین و نلفیناویر تداخل می‌کند و این داروها باید در دو زمان متفاوت تجویز شوند. قرص‌های جویدنی محتوی فنیل آلانین هستند که می‌تواند برای بیماران مبتلا به فنیل کتونوری مضر باشد.

امتری‌سیتابین

این دارو (که قبلاً FTC نامیده می‌شد). یک آنالوگ فلوئورینه لامی‌وودین است که نیمه عمر داخل سلولی آن طولانی است (>۲۴ ساعت) لذا یک بار در روز تجویز می‌شود. فراهم‌زیستی خوراکی کپسول‌ها ۹۳٪ است و تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد اما نفوذ دارو به مایع مغزی ـ نخاعی اندک است. دفع دارو هم از طریق پالایش گلومرولی و هم از طریق دفع فعال توبولی روی می‌دهد. نیمه عمر سرمی در حدود ۱۰ ساعت است.

امتری سیتابین یک داروی NRTI است که برای استفاده در بارداری توصیه می‌شود (جدول ۵ـ۴۹). ترکیب تنوفوویر و امتری سیتابین به عنوان پرفیلاکسی قبل از تماس برای کاهش ابتلا به HIV در افراد با میزان خطر بالا توصیه می‌شود.

امتری سیتابین و لامی‌وودین هر دو برای جهش M184V/I انتخابی هستند و بنابراین نباید با هم استفاده شوند.

شایع‌ترین عوارض جانبی مشاهده شده عبارتند از سردرد، اسهال، تهوع و بثورات. علاوه بر این، هیپرپیگمانتاسیون کف دست‌ها و / یا کف پاها ممکن است مشاهده شود (۳٪) به خصوص در سیاهپوستان (تا ۱۳٪).

برهم‌کنش بالینی مهم دارو ـ دارو که به دنبال امتری سیتابین ایجاد شود، مشخص نشده است. به دلیل فعالیت آن برضد HBV، در بیمارانی که همزمان به HBV و HIV مبتلا هستند، در

صورتی که درمان قطع شود و یا فاصله بیفتد، احتمال عود HBV وجود دارد.

لامیوودین (Lamivudin)

لامیوودین (3TC) یک آنالوگ سیتوزین است که در آزمایشگاه علیه HIV-1 و HBV فعال می‌باشد. فراهم‌زیستی خوراکی دارو بیش از ۸۰٪ بوده و تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. میانگین سطح CSF به پلاسمایی دارو ۰/۲ـ۰/۱ است. نیمه عمر سرمی ۲/۵ ساعت است، در حالی که نیمه عمر داخل سلولی ترکیب تری-فسفریله ۱۱ تا ۱۴ ساعت می‌باشد. بخش عمده لامیوودین به وسیله ترشح فعال کاتیون ارگانیک در ادرار دفع می‌شود. لامیوودین یکی از داروهای NRTI است که مجوز استفاده در خانم‌های باردار را دارد (جدول ۵ـ۴۹).

عوارض جانبی بالقوه عبارتند از سردرد، بی‌خوابی، گیجی، خشکی دهان، خستگی و ناراحتی گوارشی، هر چند که این‌ها نوعاً خفیف و نادر هستند. لامیوودین علیه HBV فعال است به همین دلیل قطع مصرف آن در عفونت توأم HBV و HIV باعث شعله‌ور شدن هپاتیت می‌گردد. از آنجا که امتریسیتابین و لامیوودین برای جهش M184V/I انتخاب می‌شوند، این داروها همزمان با هم نباید استفاده شوند. در صورت تجویز لامیوودین با تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، فراهم‌زیستی لامیوودین افزایش می‌یابد. لامیوودین و زالسی‌تابین می‌توانند مانع فسفریلاسیون داخل سلولی یکدیگر شوند لذا در صورت امکان نباید با هم تجویز شوند.

استاوودین (Stavudin)

استاوودین یک آنالوگ تیمیدین (d4T) است که فراهم‌زیستی خوراکی بالای آن (۸۶٪) تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. نیمه عمر پلاسمایی آن ۱/۱ است؛ نیمه عمر داخل سلولی آن ۳/۵ـ۳ ساعت می‌باشد. غلظت دارو در مایع مغزی - نخاعی، ۵۵٪ غلظت پلاسمایی آن است. دفع دارو به وسیله ترشح توبولی فعال و پالایش گلومرولی صورت می‌گیرد.

سمیت اصلی محدودکننده دوز استاوودین، نوروپاتی حسی محیطی وابسته به دوز است. هنگامی که استاوودین به همراه سایر داروهای القاکننده نوروپاتی (نظیر دیدانوزین و وین کریستین، ایزونیازید، ریباویرین) مصرف شود یا در بیماران مبتلا به سرکوب شدید ایمنی به کار رود، میزان بروز این عارضه افزایش می‌یابد. عوارض جانبی دیگر عبارتند از پانکراتیت، آرترالژی و افزایش آمینوترانسفرازهای سرمی در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کبدی دارو باید با احتیاط تجویز شود. عارضه جانبی نادر عبارت است از ضعف عصبی - عضلانی بالارونده و پیشرونده. از آنجا که زیدووین می‌تواند فسفریلاسیون استاوودین را کاهش دهد، این دو دارو نباید همزمان تجویز شوند. به نظر می‌رسد شیوع استئاتوز کبدی همراه با اسیدوز لاکتیک و نیز آتروفی چربی در بیمارانی که از استاوودین استفاده می‌کنند بیشتر از افرادی است که از سایر داروهای NRTI استفاده می‌کنند. علاوه بر این، چون تجویز همزمان استاوودین و دیدانوزین ممکن است سبب افزایش بروز اسیدوز لاکتیک و پانکراتیت گردد در صورت امکان نباید با هم تجویز شوند. این ترکیب در مرگ زنان حامله مبتلا به HIV دخالت داشته است. از آنجایی که زیدوودین فسفریلاسیون استاوودین را کاهش می‌دهد، نباید این ۲ دارو با هم مصرف گردند.

تنوفوویر دیزوپروکسیل فومارات

یک آنالوگ نوکلئوزید فسفات (نوکلئوتیدی) غیرحلقوی آدنوزین می‌باشد که در درمان HBV و HIV به کار می‌رود. همانند NRTIها این دارو ترانس کریپتاز معکوس HIV را به صورت رقابتی مهار می‌کند و پس از ادغام در DNA موجب ختم زنجیره می‌گردد. با این حال، تنها دو (نه سه) فسفریلاسیون داخل سلولی برای مهار ساخت DNA لازم است.

فراهمی زیستی تنوفوویر به شکل تنوفوویر دیزوپروکسیل فومارات که یک پیش‌داروی محلول در آب است، در بیمار ناشتا تقریباً ۲۵٪ می‌باشد. چنانچه دارو به دنبال یک غذای چرب مصرف شود فراهمی زیستی آن به ۳۹ درصد می‌رسد. نیمه عمر طولانی دارو در سرم (۱۷ـ۱۲ ساعت) و در داخل سلول، امکان تجویز یک بار در روز را فراهم می‌کند. حذف دارو توسط ترکیبی از پالایش گلومرولی و ترشح فعال توبولی صورت می‌گیرد. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه تغییر دوز لازم است.

تنوفوویر دیزوپروکسیل فومارات یک داروی NRTI است که می‌تواند در بارداری استفاده شود (جدول ۵-۴۹). تنوفوویر اغلب همراه با امتری سیتابین جهت پیشگیری قبل از تماس برای کاهش ایجاد عفونت در افراد در معرض خطر تجویز می‌شود.

شکایات گوارشی (مانند تهوع، اسهال، استفراغ و نفخ) شایع‌ترین عوارض جانبی هستند اما به ندرت نیاز به قطع دارو خواهند داشت. به دلیل فرموله شدن تنوفوویر با لاکتوز، علایم گوارشی بیشتر در افراد با عدم تحمل لاکتوز دیده می‌شود. با این دارو به ویژه زمانی که با رژیم‌های PI تقویت شده، همراه می‌شود، نارسایی تجمعی کلیه مشاهده شده است. مواردی از نارسایی حاد کلیوی و سندرم فانکونی گزارش شده‌اند. لذا در افراد در معرض خطر نارسایی کلیوی، تنوفوویر باید با احتیاط تجویز شود. سطح کراتینین سرم در طول درمان باید کنترل شود و در صورت بروز پروتئینوری جدید، گلیکوزوری یا میزان ارتشاح گلومرولی محاسبه شده کمتر از ۳۰mL/min، تنوفوویر باید قطع شود. توبولوپاتی کلیوی پروگزیمال

بر اثر تنوفوویر موجب دفع بیش از حد فسفات کلسیم از کلیه‌ها و اختلال در ۱- هیدروکسیلاسیون ویتامین D می‌شود؛ کاهش تراکم مواد معدنی در استخوان و استئومالاسی گزارش شده است. تنوفوویر با سایر داروهایی که ترشح فعال از کلیه دارند (مانند سیدوفوویر، آسیکلوویر و گانسیکلوویر)، ممکن است رقابت کند. مصرف همزمان پروبنسید با این دارو ممنوع است. در صورت تجویز همزمان سطوح تنوفوویر افزایش می‌یابد و سطح تلاپرویر کاهش می‌یابد. به دلیل فعالیت این دارو علیه HBV، عود HBV در صورت قطع درمان یا فاصله‌گذاری در بیمارانی که عفونت همزمان HBV و HIV دارند، رخ می‌دهد.

تنوفوویر آلفنامید

تنوفوویر آلفنامید پیش‌داروی فسفونوآمیدات تنوفوویر است که امروزه به صورت ترکیب با سایر داروهای ضدرتروویروسی (با امتری‌سیتابین، الویتگراویر و همراه با کوبی‌سیستات به علاوهٔ امتری سیتابین و باریپلریدین به علاوه امتری‌سیتابین) موجود است. سطح پلاسمایی تنوفوویر فعال در پلاسما با داروی تنوفوویر آلفنامید تقریباً ۹۰٪ کمتر از تنوفوویر دیزوپروکسیل است، چرا که متابولیسم این دارو در لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها (و نیز سلول‌های کبدی و بعضی از سلول‌های دیگر) است نه در خون.

این دارو سوبسترای P- گلیکوپروتئین است و سطح تنوفوویر تحت تأثیر مهارکننده‌ها یا القاکننده‌های P - گلیکوپروتئین می‌باشد. ریتوناویر و کوبی سیستات غلظت پلاسمایی تنوفوویر را افزایش می‌دهد در حالی که داروناویر غلظت تنوفوویر را کاهش می‌دهد.

سمیت کلیوی و استخوانی تنوفوویر آلفنامید کمتر از تنوفوویر دیزوپروکسیل فومارات است اما این مورد تحت بررسی است. در کلیرانس کراتی‌نین بیشتر از ۳۰mL/min احتیاج به تغییر دوز ندارد.

به نظر می‌رسد عوارض جانبی نادر هستند ولی علائم گوارشی یا سردرد ممکن است رخ دهد. تنوفوویر آلفنامید در درمان هپاتیت B به کار می‌رود.

زیدوودین (Zidovudine)

زیدوودین (آزیدوتیمیدین، AZT) یک آنالوگ دزوکسی تیمیدین است که به خوبی از روده جذب می‌شود (۶۳٪) و در اغلب بافت‌ها و مایعات بدن مثل مایع مغزی نخاعی توزیع می‌گردد. سطح دارو در مایع مغزی - نخاعی، ۶۵-۶۰٪ سطح سرمی آن است. اگرچه نیمه عمر سرمی ۱ ساعت است، نیمه عمر داخل سلولی ترکیب فسفریله ۳ تا ۴ ساعت می‌باشد که امکان تجویز دو بار در روز را فراهم می‌کند. پس از گلیکورونیداسیون دارو در کبد، دفع آن عمدتاً به وسیله کلیه‌ها صورت می‌گیرد.

زیدووین اولین داروی ضد رتروویروس است که به خوبی مطالعه شده و مورد تأیید قرار گرفته است. مطالعاتی که استفاده از زیدووین را در طول بارداری، زایمان، و در دوره‌ی بعد از زایمان ارزیابی می‌کند، کاهش قابل توجهی را در میزان انتقال ورتیکال نشان داده است، لذا زیدووین به عنوان یکی از داروهای خط اول برای استفاده در زنان باردار است (جدول ۵-۴۹). زیدوودین در پیشگیری پس از تماس در افراد حساس به HIV توصیه می‌شود.

شایع‌ترین عارضه جانبی زیدووین، کم‌خونی ماکروسیتیک (۴-۱٪) یا نوتروپنی (۸-۲٪) است. عدم تحمل گوارشی، سردرد و بی‌خوابی ممکن است روی دهد. میوپاتی علامتدار در صورت استفاده طولانی‌مدت آن رخ می‌دهد. از دست دادن چربی اندام‌ها در پی تجویز زیدوودین بیشتر از سایر آنالوگ‌های تیمیدین دیده می‌شود. دوزهای بالا می‌تواند منجر به اضطراب، گیجی و لرزش شود.

مهار یا القاء گلوکورونیداسیون ممکن است در صورت تجویز همزمان با آتوواکوان، لوپیناویر / ریتوناویر، پروبنسید یا اسید والپروئیک سطح سرمی دارو را تغییر دهد. تجویز همزمان استاوودین به دلیل مهار رقابتی فسفوریلاسیون داخل سلولی ممنوع است.

مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی (NNRTIها)

NNRTIها مستقیماً به ترانس کریپتاز معکوس HIV-۱ متصل می‌شوند (شکل ۳-۴۹) و موجب مهار آلوستری فعالیت‌های DNA پلی‌مراز وابسته به DNA و RNA می‌گردد. محل اتصال NNRTIsها در مجاورت محل اتصال NRTIs اما مجزا از آن می‌باشد. برخلاف گروه اخیر، NNRTIها نه با تری‌فسفات‌های نوکلئوزیدی رقابت کرده و نه برای فعالیت نیازمند فسفوریلاسیون هستند.

نسل دوم NNRTIها (اتراویرین، ریلپی ویرین) قدرت بیشتر دارند، نیمه عمر آنها طولانی‌تر است و در مقایسه با NNRTIهای قدیمی (دلاویریدین، افاویرنز، نویراپین) عوارض جانبی کمتر دارند.

تعیین ژنوتیپ پایه قبل از شروع درمان با NNRTI توصیه شده است زیرا میزان مقاومت اولیه حدوداً ۲ تا ۸٪ است. مقاومت به NNRTI در پی درمان تک‌دارویی به سرعت روی می‌دهد و ممکن است بر اثر یک جهش منفرد باشد. جهش‌های K103N و Y181C مقاومت را در داروهای نسل اول NNRTI (به جز اتراویرین یا ریلپی‌ویرین) ایجاد می‌کنند؛ سایر جهش‌ها (مانند L100I،

جدول ۴-۴۹. تداخلات دارویی در رژیم‌های ضد رتروویروسی دودارویی[1]

دارو	داروهایی که سطوح سرمی آن را افزایش می‌دهند	داروهایی که سطوح سرمی آن را کاهش می‌دهند
آتازاناویر	ریتوناویر	دیدانوزین، افاویرنز، اتراویرین، نوی‌راپین، استاوودین، تنوفوویر، تیپراناویر، الویتگراویر/کوبی-سیستات، فوزامپرناویر
داروناویر	ایندیناویر	لپی‌ناویر / ریتوناویر، ساکیناویر، افاویرنز
دلاویردین[2]		دیدانوزین، فوزامپرناویر
دیدانوزین	تنوفوویر	آتازاناویر، ریتوناویر
دولوتگراویر		افاویرنز، اتراویرین، نویراپین
افاویرنز[2]	داروناویر	
الوی تگراویر[3]	ریتوناویر	افاویرنز، نویراپین
اتراویرین	آتازاناویر، لوپیناویر/ریتوناویر، دلاویریدین، ایندیناویر	افاویرنز، نویراپین، ریتوناویر، ساکی ناویر، تیپراناویر
فوزامپرناویر	آتازاناویر، دلاویریدین، اتراویرین، ریتوناویر	دیدانوزین، افاویرنز، لوپیناویر/ریتاناویر، نویراپین، تیپراناویر، ماراویروک
ایندیناویر	داروناویر، دلاویردین، نلفیناویر، ریتوناویر	دیدانوزین، افاویرنز، اتراویرین، نویراپین
لُپی‌ناویر / ریتوناویردوراناویر		دیدانوزین، افاویرنز، نلفیناویر، نویراپین، تیپراناویر، فوزامپرناویر
ماراویروک	آتازاناویر، داروناویر، لوپیناویر / ریتوناویر، نویراپین، ساکوناویر، ریتوناویر	افاویرنز، اتراویرین، تیپراناویر
نلفیناویر	دلاویردین، ایندیناویر، ریتوناویر، ساکوناویر	
نویراپین[2]	فوزامپرناویر	
رال‌تگراویر	آتازاناویر	اتراویرین، تیپراناویر
ریلپی‌ویرین[2]	داروناویر، لوپی‌ناویر / ریتوناویر	
ساکیناویر	آزاتاناویر، دلاویردین، ایندیناویر، لوپی‌ناویر / ریتوناویر، نلفیناویر، ریتوناویر	افاویرنز، نویراپین، تیپراناویر، اتراویرین
تنوفوویر آلافنامید	ریتوناویر	داروناویر
تنوفوویر دیزوپروکسیل فومارات	آتازاناویر	
تیپراناویر		افاویرنز

۱. در صورت تجویز همزمان تغییر دوز ضرورت دارد.

۲. برهم کنش‌های دارو ـ دارو NNRTI-NNRTI فهرست نشده‌اند.

۳. در مصرف الوی‌تگراویر به صورت تک‌دارویی برهم‌کنش‌های دارویی نادر هستند **اما** در صورت مصرف همزمان با کوبی‌سیستات یا ریتوناویر برهم‌کنش‌ها چندین برابر می‌شوند.

G190A ،Y188C) ممکن است مقاومت متقاطع را در کلاس NNRTI پدید آورند. با این حال، هیچ مقاومت متقاطعی بین NNRTIها و NRTIها وجود ندارد؛ در حقیقت، برخی ویروس‌های مقاوم به نوکلئوزید، حساسیت زیادی به NNRTIها نشان می‌دهند.

داروهای NNRTI با مقادیر متغیری عدم تحمل گوارشی و بثورات پوستی که ممکن است بثورات مذکور به ندرت جدی باشند (برای مثال سندرم استیون - جانسون) همراه هستند. محدودیت بیشتر استفاده از NNRTIها به عنوان جزیی از درمان ضدرتروویروسی مربوط می‌شود به متابولیسم آنها توسط سیستم

CYP450 که باعث تداخلات دارویی می‌گردد (جداول ۳-۴۹ و ۴-۴۹) . داروهای NNRTI همگی سوبسترای CYP450 بوده و می‌توانند به عنوان القاکننده (نوی‌راپین)، مهارکننده (دلاویردین)، یا هم القاکننده و هم مهارکننده (افاویرنز، اتراویرین) عمل کنند. از آنجایی که تعداد زیادی از داروهای غیر HIV، از این طریق متابولیزه می‌شوند (فصل ۴ را ببینید)، باید انتظار تداخلات دارویی را داشت و آنها را جستجو کرد. نیاز به تنظیم دوز در برخی موارد وجود دارد و برخی ترکیبات منع مصرف دارند.

دلاویردین (Delavirdine)

این دارو فراهمی زیستی تقریباً ۸۵٪ دارد که با مصرف آنتی‌اسید یا H_2 – بلوکر کاهش می‌یابد. این دارو به میزان زیادی به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود و متقابلاً سطح آن در مایع مغزی نخاعی پائین است. نیمه عمر سرمی آن تقریباً ۶ ساعت است.

دانه‌های پوستی تقریباً در ۳۸٪ بیماران مصرف کنندهٔ این دارو و در ۳ – ۱ هفته اوّل درمان ایجاد می‌شوند و تجویز مجدد آنها مجاز نیست. اما، ضایعات پوستی شدید مثل اریتم مولتی فورم و سندرم استیونس جانسون بندرت گزارش شده است. سایر عوارض جانبی احتمال شامل سردرد، خستگی، تهوع، اسهال و افزایش سطوح آمینوترانسفرازهای سرمی است. دلاویریدین در موشها تراتوژن بوده است و سبب نقائص دیوارهٔ بین بطنی و سایر ناهنجاریها در دوزهایی غیرمشابه با انسانها می‌شود. بنابراین، در زمان مصرف دلاویریدین باید از حاملگی جلوگیری کرد.

دلاویریدین بصورت گسترده با آنزیمهای CYP3A و CYP2D6 متابولیزه می‌شود. بنابراین، واکنش‌های متعدد احتمالی دارو – دارو باید مدنظر قرار گیرد (جداول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). مصرف همزمان دلاویریدین با فوزامپرناویر بدلیل برهم کنش‌های دو سویه توصیه نمی‌شود. تجویز همزمان دلاویریدین و ایندیناویر یا ساکی ناویر نیمه عمر حذفی داروی دوم را طولانی می‌کند بنابراین تجویز آنها را بصورت دو بار در روز بجای سه بار در روز ممکن می‌سازد.

افاویرنز (Efavirenz)

افاویرنز می‌تواند به صورت یکبار در روز مصرف شود، زیرا نیمه عمر آن ۵۵-۴۰ ساعت است. پس از تجویز از راه خوراکی، به خوبی جذب شده (۴۵٪) از آنجایی که سمیت ممکن است به دلیل افزایش فراهم زیستی پس از یک وعده غذای چرب افزایش یابد باید این دارو را با معده خالی مصرف کرد. افاویرنز عمدتاً به وسیله CYP3A4 و CYP2B6 به متابولیت‌های هیدروکسیله غیرفعال مبدل می‌شود؛ بقیه دارو به صورت تغییرنیافته از راه مدفوع خارج می‌گردد. پیوند آن به آلبومین، بالا است (تقریباً ۹۹٪) سطح دارو در مایع مغزی – نخاعی، ۱/۲-۰/۳٪ سطح پلاسمایی آن است.

عوارض جانبی اصلی مربوط به دستگاه عصبی مرکزی بوده و عبارتند از سرگیجه، خواب‌آلودگی، بی‌خوابی، سردرد، گیجی، که با ادامه دارو از بین می‌رود. تجویز یک دوز در زمان خواب ممکن است کمک کند. علایم روانی شامل افسردگی، مانیا و سایکوز است که ممکن است نیازمند قطع مصرف باشد. بثورات جلدی در اوایل درمان تا ۲۸٪ موارد گزارش شده و معمولاً در حد خفیف تا متوسط هستند و معمولاً با وجود درمان از بین می‌روند. به ندرت بثورات می‌توانند شدید و تهدیدکننده حیات باشند. سایر عوارض جانبی عبارتند از: تهوع، استفراغ، اسهال، کریستالوری، آنزیم‌های کبدی بالا و افزایش کلسترول تام سرم تا ۲۰-۱۰٪. میزان‌های بالای ناهنجاری‌های جنینی مثل نقائص لوله عصبی در میمون‌های حامله‌ای که در معرض دوزهای معادل با دوز انسانی از افاویرنز قرار گرفته‌اند روی داده است. در انسان‌ها چندین مورد آنومالی مادرزادی به دنبال مصرف این دارو گزارش شده است. افاویرنز یک داروی NNRTI است که در حاملگی مجوز مصرف دارد (جدول ۵-۴۹) ولی می‌بایست بعد از ۸ هفته اول بارداری تجویز شود چرا که در مطالعه بر روی پستانداران نقائص زمان تولید به دلیل مصرف آن مشاهده شده است.

افاویرنز، مهارکننده و القاکننده CYP3A4 است و بنابراین موجب القای متابولیسم خود شده و با متابولیسم بسیاری از داروهای دیگر تداخل می‌کند (جدول ۳-۴۹ و جدول ۴-۴۹). مصرف همزمان دارو با بوسپرویر، الویتگراویر / کوبی‌سیستات، اتراویرین، ایندیناویر، ایتراکونازول، کتوکونازول و سیمپرویر ممنوع است. در صورت مصرف همزمان با نویراپین سطح افاویرنز کاهش می‌یابد. سطح لوپیناویر / ریتوناویر، ماراویروک، متادون و تلاپرویر در مصرف توأم با افاویر نیز کاهش می‌یابد.

اتراویرین

اتراویرین دی‌آریل پیریمیدین است که ممکن است علیه سویه‌هایی از HIV که نسبت به NNRTIهای نسل اول به دلیل جهش‌هایی نظیر Y181C و K103N، مقاوم شده‌اند، مؤثر باشد. اگرچه اتراویرین یک سد ژنتیکی مقاوم‌تر نسبت به سایر NNRTIها دارد، جهش‌هایی که توسط اتراویرین گزینش می‌شوند، معمولاً با مقاومت به افاویرنز، نویراپین و دلاویردین همراه هستند.

اتراویرین باید همراه با غذا مصرف شود تا حضور سیستمیک دارو افزایش یابد. این دارو به مقدار زیادی به پروتئین متصل می‌شود و در درجه‌ی اول در کبد متابولیزه می‌شود. نیمه‌ی عمر متوسط آن تقریباً ۴۱ ساعت است.

شایع‌ترین عوارض جانبی اتراویرین عبارتند از بثورات، تهوع و اسهال. بثورات معمولاً خفیف هستند و ۱ تا ۲ هفته پس از قطع دارو برطرف می‌شوند. بثورات به ندرت شدید یا تهدیدکنندهٔ حیات هستند. اختلالات آزمایشگاهی عبارتند از افزایش سطح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید، گلوکز و ترانس‌آمینازهای کبدی. افزایش ترانس‌آمینازها در افراد مبتلا به عفونت همزمان HBV یا HCV شایع‌تر است.

اترآویرین یک سوبسترا و نیز یک القاکننده CYP3A4 و یک مهارکنندهٔ CYP2C9 و CYP2C19 می‌باشد؛ اتراویرین تداخلات دارویی مهمی دارد (جدول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). پیش‌بینی برخی از این تداخلات دشوار است. به عنوان مثال، اتراویرین ممکن است سطح ایتراکونازول و کتوکونازول را کاهش ولی سطح وریکونازول را افزایش دهد. اتراویرین نباید همراه با آتازاناویر، کلوپیدوگرل، افاویرنز، الویتگراویر / کوبی‌سیستات، فوزامپرناویر، ایندیناویر و تیپراناویر تجویز شود. به علاوه، از مصرف همزمان با کلاریترومایسین یا داروهای ضدمالاریا آرتمتر/لومفانترین در صورت امکان باید اجتناب شود.

نوی‌راپین (Nevirapine)

فراهم‌زیستی خوراکی نوی‌راپین بسیار عالی (بیش از ۹۰٪) و مستقل از غذا است. این دارو به شدت لیپوفیل بوده و سطح دارو در مایع مغزی - نخاعی به ۴۵٪ سطح پلاسمایی آن می‌رسد. نیمه عمر دارو در سرم ۳۰-۲۵ ساعت است. این دارو عمدتاً توسط ایزوفرم CYP3A به متابولیت‌های هیدروکسیله مبدل شده و سپس عمدتاً در ادرار دفع می‌گردد.

علاوه بر این، به تازگی تک دوز نوی‌راپین (۲۰۰mg) در پیشگیری از انتقال HIV از مادر به نوزاد (با آغاز روند زایمان) مؤثر بوده که تا ۳ روز با دوز خوراکی ۲mg/kg برای نوزاد ادامه می‌یابد. ولی، نوی‌راپین بدلیل عوارض جانبی احتمالی و مقاومت کم در مقابل عبور از جفت دیگر برای استفاده در بارداری توصیه نمی‌شود.

بثورات در ۲۰٪ از بیماران (نوعاً در ۴ تا ۶ هفته نخست درمان) روی داده که به صورت راش ماکولوپاپولار بدون درگیری کف دست و پا است و در ۷٪ موارد، محدودکننده دوز است. گرچه معمولاً خفیف و خودمحدودشونده می‌باشد. در آغاز درمان به منظور کاهش احتمال بثورات جلدی بایستی دوز دارو به تدریج و در عرض ۱۴ روز به حد موردنظر افزایش داده شود. زنان تمایل بیشتری به ایجاد بثورات پوستی دارند. بثورات جلدی شدید و تهدیدکننده به دنبال تجویز نوی‌راپین گزارش شده که از جمله آنها، سندرم استیونس - جانسون و نکرولیز سمی اپیدرم بوده است. این موارد نادر هستند ولی وقوع آنها با مصرف نوی‌راپین بیشتر از سایر داروهای NNRTI است. در صورت بروز بثورات شدید یا در صورتی که بثورات همراه با علایم سرشتی (نظیر تب) باشند، مصرف نوی‌راپین باید بلافاصله قطع گردد. چون بثورات ممکن است با سمیت کبدی همراه باشند، بررسی تست‌های کبدی ضرورت دارد. سمیت کبدی علامت‌دار در ۴٪ بیماران روی داده و شیوع آن در افرادی که تعداد سلول‌های CD4 آنها قبل از درمان بالاتر است (یعنی $>250/mm^3$ در زنان و $>400/mm^3$ در مردان)، در زنان و در افراد مبتلا به عفونت HBV یا HCV بیشتر است. هپاتیت برق‌آسا طی ۱۸ هفته اول درمان در برخی از بیماران تحت درمان با نوی‌راپین گزارش شده است و می‌تواند کشنده باشد. سایر عوارض عبارتند از تب، تهوع، سردرد و خواب‌آلودگی.

نوی‌راپین یک القاکننده متوسط متابولیسم CYP3A است که باعث برهم کنش‌های دارویی شدید و متعدد می‌شود (جدول ۳-۴۹ و ۴-۴۹ را ببینید). از تجویز هم‌زمان آتازاناویر، آرتمتر / لومفانترین، دولوتگراویر، فوزامپرناویر، الوی‌تگراویر/کوبی‌سیستات، کتوکونازول ریفامپین باید اجتناب شود.

ریلپی ویرین

ریلپی ویرین در بیماران مبتلا به HIV-1 با ۱۰۰۰۰۰ copies/mL RNA≥ که تاکنون داروی HIV مصرف نکرده‌اند (Treatment-naïve)، فقط در همراهی با دو داروی ضدویروس دیگر توصیه می‌شود. این دارو به صورت ترکیب ثابت با امتری‌سیتابین و تنوفوویر موجود است.

ریلپی ویرین دی‌آریل پیریمیدین است که باید همراه با غذا (ترجیحاً پرچرب یا ۴۰۰ کیلوکالری) تجویز شود. فراهم‌زیستی خوراکی دارو برای جذب خوب بستگی به محیط اسیدی معده دارد. بنابراین با آنتی‌اسید و آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی H_2 در زمان‌های جداگانه تجویز شود و مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون همراه این دارو ممنوع است. این دارو به مقدار زیادی به پروتئین متصل می‌شود و نیمه‌ی عمر حذف نهایی، ۵۰ ساعت است. ریلپی ویرین از داروهای دسته NNRTI است که در حاملگی مجوز مصرف دارد (جدول ۵-۴۹). این دارو عمدتاً توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شود و داروهایی که CYP3A4 را القا یا مهار می‌کنند. بر کلیرانس ریلپی ویرین تأثیر می‌گذارند (جدول ۳-۴۹). هر چند تداخلات بالینی قابل ملاحظه‌ی دارویی با سایر داروهای ضدرتروویروس هنوز مشخص نشده است.

شایع‌ترین عوارض جانبی مرتبط با درمان ریلپی ویرین شامل بثورات، افسردگی، سردرد، بی‌خوابی، و افزایش آمینوترانسفرازهای سرم است. افزایش کلسترول سرم و سندرم توزیع مجدد چربی (fat redistribution syndrome) با این دارو گزارش شده است. دوزهای بالاتر با طولانی شدن QTc مرتبط است. مهار ترشح توبولی کراتی‌نین از کلیه منجر به افزایش برگشت‌پذیر کراتی‌نین سرمی می‌شود اما بر میزان فیلتراسیون گلومرولی تأثیری ندارد.

جدول ۵-۴۹. استفاده از داروهای ضدرتروویروسی در حاملگی.

داروهای توصیه‌شده	داروهای جایگزین
مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزیدی / نوکلئوتیدی و (NRTIs)	
لامی‌وودین، زیدوودین	
آباکاویر، امتری سیتابین، تنوفوویر، دیزوپروکسیل فومارات	
مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی (NNRTIs)	
افاویرنز	ریلپی‌ورین
مهارکننده‌های پروتئاز (PIs)	
داروناویر / ریتوناویر	لوپیناویر، ریتوناویر
آتازاناویر / ریتوناویر	
مهارکننده‌های اینتگراز	
رالتگراویر	

مهارکننده‌های پروتئاز (PIs)

در طی مراحل نهایی چرخه رشد HIV، محصولات ژن‌های *Gag* و *Gag-Pol* به پلی‌پروتئین‌ها ترجمه شده و سپس به جوانه‌های نارس مبدل می‌شوند. پروتئاز HIV مسئول تبدیل این مولکول‌های پیش‌ساز به پروتئین‌های ساختمانی نهایی در مرکز ویریون بالغ است. مهارکننده‌های پروتئاز با جلوگیری از شکسته شدن پلی‌-پروتئین Gag-Pol موجب تولید ذرات ویروسی نابالغ و غیرآلوده کننده می‌گردند (شکل ۳-۴۹). با این حال، برخلاف NRTIها، به فعال‌سازی داخل سلولی نیاز ندارند.

تغییرات ژنوتیپی خاصی که سبب مقاومت فنوتیپی می‌گردند نسبتاً شایع هستند لذا درمان تک‌دارویی با این داروها را ممنوع می‌کنند. برخی از شایع‌ترین جهش‌ها که سبب مقاومت به اکثر داروهای مهارکننده پروتئاز می‌گردند عبارتند از استخلاف‌هایی در کدون‌های ۱۰، ۴۶، ۵۴، ۸۲، ۸۴ و ۹۰؛ تعداد جهش‌ها ممکن است سطح مقاومت فنوتیپی را تعیین کند. استخلاف I50L که در جریان درمان با آتازاناویر ظاهر می‌شود، با *افزایش* حساسیت به سایر PIها مرتبط است. به نظر می‌رسد که داروناویر و تیپراناویر فعالیت ضدویروسی مناسبی در بیماران مبتلا به HIV-1 مقاوم به PI دارند.

به عنوان یک ویژگی، PIها عدم تحمل گوارشی دارند که می‌تواند محدود به دوز باشد و لیپودیستروفی که اختلال ظاهری (لیپوآتروفی، رسوب چربی) و متابولیک (هیپرگلیسمی، هیپرلیپیدمی) هر دو را شامل می‌شود. سندرمی از توزیع مجدد و تجمع چربی بدن در بیماران دریافت‌کننده درمان ضدرتروویروسی مشاهده شده که شامل چاقی مرکزی، بزرگ شدن چربی پشت و گردن (کوهان بوفالو)، لاغری محیطی و صورت، بزرگی پستان و ظاهر کوشینگوئید می‌باشد. به نظر می‌رسد که این ناهنجاری‌ها به طور خاص با استفاده از مهارکننده‌های پروتئاز همراهند، اگرچه به نظر می‌رسد آتازاناویر یک استثنا است. همه PIها ممکن است با ناهنجاری‌های هدایتی قلب [شامل طولانی شدن فواصل PR (interval) یا QT یا هر دو] مرتبط باشند. یک الکتروکاردیوگرام پایه و اجتناب از داروهای دیگری که طولانی شدن PR یا QT ایجاد می‌کنند، باید مدنظر قرار گیرد. آباکاویر، لیپوناویر / ریتوناویر و فوزامپرناویر / ریتوناویر در بعضی مطالعات منجر به بیماری قلبی عروقی می‌شوند اما در همه مطالعات چنین چیزی مشاهده نشده است. هپاتیت ناشی از دارو و هپاتوتوکسیتی شدید نادر در درجات مختلف، با همه PIها گزارش شده است. تعداد وقایع کبدی با تیپراناویر / ریتوناویر به نسبت سایر PIها بالاتر است. هیپربیلی روبینمی غیرکونژوگه به دنبال مصرف آتازاناویر یا ایندیناویر محتمل است. هنوز روشن نیست که داروهای PI در پی مصرف درازمدت باعث از دست دادن توده استخوانی و استئوپوروز می‌شوند. داروهای PI در افراد مبتلا به هموفیلی A یا B باعث تشدید خونریزی خودبه‌خودی می‌شوند. ریسک خونریزی داخل جمجمه‌ای در صورت مصرف تیپراناویر همراه ریتوناویر افزایش می‌یابد. داروناویر، آمپرناویر، فوزامپرناویر و تیپراناویر سولفونامید هستند و در بیمارانی که سابقه حساسیت به سولفا دارند باید با احتیاط تجویز شوند.

تمام مهارکننده‌های پروتئاز ضدرتروویروس توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند که از میان آنها ریتوناویر بیشترین اثر مهاری و ساکی‌ناویر کمترین اثر مهاری را دارد. برخی مهارکننده‌های پروتئاز نظیر آمپرناویر و ریتوناویر القاکننده‌های ایزوفرم‌های اختصاصی CYP نیز می‌باشند. در نتیجه، پتانسیل زیادی برای تداخلات دارویی با سایر داروهای ضدرتروویروس و سایر داروهایی که به طور شایع مصرف می‌شوند وجود دارد (جدول‌های ۴-۴۹ و ۳-۴۹). باید به منابع متخصصین برای تداخلات دارویی مراجعه کرد. گاه نیاز به تنظیم دوز است و برخی ترکیبات برای استفاده ممنوع است. از خصوصیات مهارکنندگی قدرتمند CYP3A4 داروی ریتوناویر در صورت ترکیب با سایر مهارکننده‌های پروتئاز جهت «تقویت» سطح آنها استفاده شده است. در نتیجه، این دارو به عنوان یک تقویت کننده فارماکوکینتیک نه یک داروی ضدرتروویروس عمل می‌کند. این اثر ریتوناویر، نیمه عمر را افزایش می‌دهد و امکان تجویز به دفعات کمتر را فراهم می‌کند؛ به علاوه، سد ژنتیکی در برابر مقاومت تقویت می‌شود.

اتازاناویر

اتازاناویر یک آزاپپتید PI با ویژگی‌های فارماکوکینتیکی است که امکان تجویز یک بار در روز را فراهم می‌نماید. این دارو باید با غذا مصرف شود تا فراهمی زیستی آن افزایش یابد. جذب این دارو نیاز به محیط اسیدی داشته و محلول بودن آن به pH محیط بستگی دارد. لذا باید بین مصرف دارو و داروهای کاهنده اسید حداقل ۱۲

ساعت فاصله وجود داشته باشد و مصرف توأم با PPI ممنوع است. اتازاناویر قادر است هم به مایع مغزی - نخاعی و هم به مایع منی نفوذ کند. نیمه عمر این دارو در پلاسما ۷-۶ ساعت است که در صورت تجویز همزمان با ریتوناویر به تقریباً ۱۱ ساعت می‌رسد. راه اصلی دفع دارو از طریق صفرا می‌باشد. این دارو نباید به بیماران مبتلا به نارسایی شدید کبد تجویز شود.

اتازاناویر یکی از داروهای ضدویروسی توصیه شده در زنان باردار می‌باشد (جدول ۵-۴۹).

شایع‌ترین عوارض جانبی این دارو عبارتند از تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکم، سردرد، نوروپاتی محیطی، بثورات پوستی در تقریباً ۲۰٪ بیماران گزارش شده است که معمولاً خفیف است ولی بثورات شدید و سندرم استیون جانسون نیز گزارش شده است. همانند ایندیناویر، ممکن است هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم و یرقان به دلیل مهار آنزیم گلوکورونیداسیون UGT1A1 رخ دهد (۱۰ درصد). افزایش آنزیم‌های کبد نیز معمولاً در بیماران با زمینه هپاتیت B یا C مشاهده شده است. سنگ کلیوی، سنگ‌های کیسه صفرا، طولانی شدن فاصلهٔ PR و کاهش دانسیته معدنی استخوان همراه با مصرف آن گزارش شده است، برخلاف سایر PIها، به نظر نمی‌رسد اتازاناویر با دیس‌لیپیدمی یا هیپرگلیسمی همراه باشد. پودر خوراکی آن فنیل آلانین دارد که می‌تواند در بیماران مبتلا به فنیل کتونوری مضر باشد.

به عنوان یک مهارکننده CYP3A4 و CYP2C9 و UGT1A1 احتمالا تداخلات دارویی با اتازاناویر به صورت بالقوه زیاد است (جداول ۴-۴۹ و ۳-۴۹). به دلیل کاهش سطح آتازاناویر، نباید این دارو با بوسنتان، الویتگراویر / کوبی‌سیستات، اتراویرین، فوزامپرناویر، نویراپین، مهارکننده‌های پمپ پروتون یا تیپراناویر تجویز شود. علاوه بر این تجویز همزمان اتازاناویر با داروهای مهارکننده آنزیم UGT1A1 نظیر ایرینوتکان سطح دارو را افزایش می‌دهد. تنوفوویر و افاویرنز را نباید با اتازاناویر تجویز نمود مگر این که ریتوناویر اضافه گردد. سطح آتوواکوان و وریکونازول در صورت تجویز همزمان با این دارو کاهش پیدا می‌کند و سطح ماراویروکسورانولازین افزایش می‌یابد.

دارروناویر

دارروناویر باید به صورت همزمان با ریتوناویر یا کوبی‌سیستات تجویز شود. دارروناویر باید همراه با غذا مصرف شود تا فراهم زیستی آن بهتر شود. این دارو به مقدار زیادی به پروتئین متصل می‌شود و عمدتاً توسط کبد متابولیزه می‌شود.

دارروناویر تقویت شده یکی از داروهای PI است که برای استفاده در حاملگی تأیید شده است (جدول ۵-۴۹).

عوارض جانبی دارروناویر عبارتند از اسهال، تهوع، سردرد و افزایش سطح آمیلاز و ترانس آمینازهای کبدی. بثورات پوستی در ۷-۲٪ بیماران رخ می‌دهد که گاهاً شدید است. سمیت کبدی (از جمله هپاتیت شدید) در برخی بیماران مصرف‌کننده دارروناویر گزارش شده است؛ خطر سمیت کبدی ممکن است در افراد مبتلا به HBV، HCV یا سایر بیماری‌های مزمن کبدی بیشتر باشد. بنابراین بررسی تست‌های عملکرد کبد ضرورت دارد. دارروناویر یک جزء سولفونامیدی دارد و در افرادی که آلرژی به سولفونامید دارند، ممکن است منجر به واکنش افزایش حساسیت شود.

دارروناویر هم CYP3A را مهار می‌کند و هم توسط این آنزیم متابولیزه می‌شود؛ لذا تداخلات دارویی متعددی دارد (جداول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). به علاوه، ریتوناویر که همزمان تجویز می‌شود، یک مهارکننده قوی CYP3A و CYP2D6 و یک القاکننده سایر آنزیم‌های کبدی است. تجویز همزمان با الویتگراویر / کوبی‌سیستات یا سمپرویر به دلیل تداخلات دوسویهٔ دارو - دارو ممنوع است. سطح سیکلوفسفامید، دیگوکسین و سیمپرویر در صورت تجویز همزمان با دارروناویر افزایش یافته و سطح پاروکستین و سرترالین کاهش می‌یابد.

فوزامپرناویر

این دارو یک پیش‌داروی آمپرناویر است که به سرعت توسط آنزیم‌های اپی‌تلیوم روده هیدرولیز می‌گردد. در بزرگسالان به دلیل نیاز به مصرف تعداد کمتری از قرص‌های فوزامپرناویر، این دارو جایگزین کپسول‌های آمپرناویر شده است. فوزامپرناویر اغلب به همراه دوز پایین ریتوناویر تجویز می‌شود.

پس از هیدرولیز فوزامپرناویر، آمپرناویر به صورت سریع از سیستم گوارشی جذب می‌گردد و پیش‌داروی آن می‌تواند با یا بدون غذا مصرف گردد. هر چند غذاهای با چربی بالا جذب آن را کاهش می‌دهند و بهتر است از آنها اجتناب شود. نیمه عمر پلاسمایی نسبتاً طولانی است (۱۱-۷ ساعت). آمپرناویر در کبد متابولیزه می‌گردد و در نارسایی کبدی باید با احتیاط مصرف گردد.

شایع‌ترین عوارض جانبی آن شامل سردرد، تهوع، اسهال، پارستزی دور دهان، افسردگی است. فوزامپرناویر حاوی بخش سولفا بوده و تا ۱۹٪ بیماران ممکن است بثورات را تجربه کنند، گاه آن قدر شدید است که باید دارو قطع گردد.

آمپرناویر القاکننده و مهارکننده CYP3A4 است (جدول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). تجویز همزمان دارو با الویتگراویر / کوبی‌سیستات، اتراویرین، لوپی‌ناویر / ریتوناویر، نویراپین، پوساکونازول یا رانولازین ممنوع است. محلول خوراکی که حاوی پروپیلن گلیکول است در بچه‌های کوچک، خانم‌های حامله و بیماران با نارسایی کبدی و کلیوی و در افراد مصرف کننده مترونیدازول و دی‌سولفیرام منع

مصرف دارد. علاوه بر این، محلول خوراکی امپرناویر و ریتوناویر نباید با هم مصرف گردند زیرا پروپیلن گلیکول در یکی و اتانول در دیگری باعث رقابت بر یک مسیر متابولیسمی می‌گردند که باعث تجمع هر کدام می‌گردد. به علت آن که محلول خوراکی گاهاً حاوی ویتامین E است، نباید از مکمل ویتامین E مصرف کرد.

ایندیناویر (Indinavir)

ایندیناویر برای حلالیت مناسب و رسیدن به حداکثر جذب (۶۰ تا ۶۵ درصد)، به یک محیط اسیدی نیاز دارد و لذا باید با معده خالی یا همراه با غذای کم‌حجم، کم‌چرب و کم‌پروتئین مصرف شود. نیمه عمر سرمی ۱/۵ تا ۲ ساعت است، اتصال به پروتئین در حدود ۶۰ درصد می‌باشد و دارو به خوبی (تا ۷۶ درصد سطح سرمی) به مایع مغزی - نخاعی نفوذ می‌کند. دفع دارو عمدتاً از راه مدفوع صورت می‌گیرد. افزایش AUC تا ۶۰٪ و نیمه عمر تا ۲/۸ ساعت در نارسایی کبدی مستلزم کاهش دوز می‌باشد.

شایع‌ترین عواض جانبی گزارش شده عبارتند از هیپربیلی‌روبینمی غیرکونجوگه و نفرولیتیاز ناشی از بلوری‌شدن دارو در دستگاه ادراری. سنگ‌های ادراری می‌توانند در عرض چند روز نخست درمان تشکیل شوند؛ آنها در حدود ۱۰ درصد موارد گزارش شده‌اند. نارسایی حاد کلیه و فیبروز بینابینی نیز گزارش شده است. برای اجتناب از نفرولیتیاز، بیماران تحت درمان با ایندیناویر باید دارو را به همراه آب کافی مصرف نموده و روزانه حداقل ۴۸ اونس آب بنوشند و کراتی‌نین سرم آنها پایش شود. همچنین افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرمی، تهوع، اسهال، سردرد، تاری دید و سندرم سیکا گزارش شده‌اند. مقاومت به انسولین در ایندیناویر نسبت به سایر PIها شایع‌تر است (۵-۳٪ بیماران). در بعضی مطالعات و نه در همه آنها، ایندیناویر با افزایش خطر انفارکتوس میوکارد همراه بوده است. موارد نادری از کم‌خونی همولیتیک روی داده است.

از آنجا که ایندیناویر یک مهارکننده CYP3A4 می‌باشد، تداخلات دارویی متعدد و پیچیده‌ای ممکن است روی دهد (جدول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). ترکیب این دارو با ریتوناویر اجازه می‌دهد بتوان به جای سه بار در روز، دارو را دو بار در روز تجویز نمود و نیز محدودیت غذای همراه با ایندیناویر را برطرف می‌سازد. اما، احتمال افزایش نفرولیتیازیس با مصرف این ترکیب در مقایسه با ایندیناویر به تنهایی وجود دارد، لذا توصیه می‌شود بیمار ۲-۱/۵ لیتر در روز مایعات مصرف نماید. مصرف همزمان ایندیناویر با آستمیزول، سری‌واستاتین، افاویرنز، ارگوتامین، اتراویرین، لوواستاتین، پیمیزول، ریفامپین، سیمواستاتین، ترفنادین یا تریازولام ممنوع است. سطح آملودیپین، لوودوپا و ترازودون در صورت مصرف همزمان با ایندیناویر افزایش می‌یابد.

لوپیناویر

لوپیناویر به همراه ریتوناویر با دوز کم به کار می‌رود که متابولیسم لوپیناویر با واسطه CYP3A را مهار می‌کند و بدین ترتیب موجب افزایش مواجهه با لوپیناویر می‌گردد.

دارو به شدت به پروتئین متصل می‌شود (۹۸ تا ۹۹ درصد) و نیمه عمر آن ۵ تا ۶ ساعت است. لوپیناویر به طور وسیعی توسط ایزوآنزیم CYP3A متابولیزه می‌شود که توسط ریتوناویر مهار می‌گردد. لوپیناویر / ریتوناویر یکی از داروهای ضدویروسی توصیه شده برای استفاده در زنان باردار است (جدول ۵-۴۹).

شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از اسهال، درد شکم، تهوع، استفراغ، افزایش سطح لیپیدهای سرم و افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرمی (که در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HBV و HCV شایع‌تر است). طولانی شدن فاصلهٔ PR و یا QT ممکن است رخ دهد. در بعضی مطالعات و نه همهٔ آنها، لوپیناویر / ریتوناویر با افزایش خطر انفارکتوس میوکارد همراه است. پانکراتیت به ندرت گزارش شده است. ریتوناویر تقویت شده با لوپیناویر نسبت به سایر PIها با عوارض جانبی گوارشی بیشتری همراه است.

تداخلات دارویی بالقوه گسترده هستند (به جدول ۳-۴۹ و جدول ۴-۴۹ مراجعه کنید). در مصرف همزمان این دارو با لاموتریژین و متادون سطوح آنها کاهش می‌یابد و سطح بوسنتان افزایش پیدا می‌کند. مصرف همزمان با دارون‌اویر، الویتگراویر / کوبی‌سیتات، فوزامپرناویر و تیپراناویر ممنوع است. از آن جایی که محلول خوراکی الکل دارد، مصرف همزمان دی‌سولفیرام و مترونیدازول ممنوع است. محلول خوراکی همچنین حاوی پروپیلن گلیکول است که مصرف همزمان آن با سایر داروهای محتوی پروپلین گلیکول ممنوع می‌باشد.

نلفیناویز (Nelfinavir)

میزان جذب نلفیناویر به همراه غذا افزایش می‌یابد (۷۰ تا ۸۰ درصد). این دارو توسط CYP3A متابولیزه شده و دفع آن عمدتاً از راه مدفوع است. نیمه عمر پلاسمایی در انسان ۵-۳/۵ ساعت است و بیش از ۹۸ درصد دارو به پروتئین متصل می‌شود.

شایع‌ترین عوارض جانبی همراه با نلفیناویر (۳۰-۱۰٪) عبارتند از اسهال و نفخ. اسهال می‌تواند محدودکننده دوز باشد، اما غالباً به داروهای ضداسهال جواب می‌دهد. نلفیناویر نیز مهارکننده سیستم CYP3A است و تداخلات دارویی متعددی چنان که در بالا ذکر شده ممکن است روی دهند (جدول ۳-۴۹ و ۴-۴۹) . در صورت تجویز همزمان ریفابوتین، توصیه می‌شود دوز نلفیناویر افزایش و دوز ریفابوتین کاهش یابد، در حالی که کاهش دوز ساکی‌ناویر در صورت مصرف همزمان نلفیناویر پیشنهاد می‌شود. این دارو را نباید

با آستمیزول سری واستاتین، سیزاپراید، ارگوتامین، لوواستاتین، امپرازول، پیمیزول کینیدین، ریفامپین، سیمواستاتین یا ترفنادین همزمان تجویز کرده پودر خوراکی حاوی فنیل آلانین است که برای بیماران مبتلا به فنیل کتونوری مضر است.

ریتوناویر (Ritonavir)

ریتوناویر فراهمی زیستی بالا (در حدود ۷۵ درصد) دارد که به همراه غذا افزایش می‌یابد. ۹۸٪ دارو به پروتئین متصل می‌شود و نیمه عمر سرمی ۳ تا ۵ ساعت است. متابولیسم به متابولیت‌های فعال از طریق ایزوفرم‌های CYP3A و CYP2D6 انجام می‌گیرد؛ دفع عمدتاً به داخل مدفوع است. ریتوناویر یکی از داروهای ضدویروسی توصیه شده در زنان باردار است (جدول ۵-۴۹).

شایع‌ترین عوارض جانبی ریتوناویر به ویژه با دوز کامل عبارتند از ناراحتی‌های گوارشی و هپاتیت، که در صورت پایین آوردن دوز بوستر عوارض به شدت کاهش می‌یابد. افزایش تدریجی دوز تجویز شده در عرض ۱ تا ۲ هفته این عوارض جانبی را کاهش می‌دهد. سایر عوارض بالقوه جانبی شامل تغییر حس چشایی، پارستزی (اطراف دهان یا محیطی)، افزایش آمینوترانسفرازهای سرمی و سطح لیپیدها، سردرد، افزایش سطح کراتینین کیناز سرمی و پانکراتیت. مهار ترشح توبولی کراتینین از کلیه سبب افزایش برگشت‌پذیر در سطح سرمی کراتینین می‌شود اما سرعت فیلتراسیون گلومرولی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد.

ریتوناویر یک مهارکنندهٔ قوی CYP3A4 است و لذا تداخلات دارویی بالقوه متعددی دارد (جدول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). با این حال، محققین از همین ویژگی بهره می‌گیرند، به این صورت که تجویز ریتوناویر با دوز کم (۱۰۰-۲۰۰mg دوبار در روز) به همراه هر یک از داروهای PI دیگر، سطح خونی داروهای اخیر را افزایش می‌دهد؛ در نتیجه، هم تحمل‌پذیری بیمار و هم قدرت داروها علیه ویروس مقاوم افزایش می‌یابد. هرگاه دیگوکسین یا تئوفیلین همزمان با ریتوناویر تجویز شود، سطح پلاسمایی آن دو را باید زیر نظر گرفت. تجویز توأم ساکیناویر و ریتوناویر ممنوع است زیرا احتمال طولانی شدن QT (آریتمی تورساد دپوینت) و فاصله PR را افزایش می‌دهد. مصرف همزمان سیمپرویر نیز ممنوع است.

ساکیناویر (Saquinavir)

ساکیناویر خوراکی به صورت فرمولاسیون اولیه خود - یک کپسول ژل سفت به سختی جذب می‌شود (تقریباً ۴ درصد پس از غذا). با این حال، فرمولاسیون جدید ساکیناویر برای مصرف یک بار در روز به همراه دوز پایین ریتوناویر هم تأثیرگذاری ضدویروسی را بهبود بخشیده و هم عوارض گوارشی را کاهش داده است. فرمولاسیون قبلی ساکیناویر که به صورت کپسول‌های نرم بود، دیگر موجود نیست.

به منظور افزایش جذب ساکیناویر، دارو را باید در فاصله ۲ ساعت بعد از یک غذای پرچرب مصرف کرد. ۹۷ درصد دارو به پروتئین متصل می‌شود و نیمه عمر سرمی آن در حدود ۲ ساعت است. ساکیناویر حجم توزیع زیادی دارد، ولی به میزان ناچیزی به مایع مغزی - نخاعی نفوذ می‌کند. دفع عمدتاً از راه مدفوع است. عوارض جانبی عبارتند از ناراحتی گوارشی (تهوع، اسهال، درد شکم، سوءهاضمه). تجویز توأم با دوز پایین ریتوناویر (در قیاس با دیگر رژیم‌های PI)، دیس لیپیدمی و سمیت گوارشی کمتری ایجاد می‌کند. از آن جا که طولانی شدن فاصله QT و آریتمی تورساد دپوینت به ندرت گزارش شده است، ساکیناویر در بیمارانی که سندرم مادرزادی QT طولانی، بلوک AV ، هیپوکالمی یا هیپومنیزیمی مقاوم دارند و یا در ترکیب با داروهایی که هم غلظت پلاسمایی ساکیناویر را افزایش می‌دهند و هم فاصله QT را طولانی می‌کنند، نباید استفاده شود. با این وجود مصرف توأم آن با ریتوناویر باعث افزایش احتمال طولانی شدن QT و فاصله PR می‌گردد.

ساکیناویر به شدت تحت متابولیسم عبور اول (توسط CYP3A4) قرار می‌گیرد و به عنوان مهارکننده و سوبسترای CYP3A4 عمل می‌کند. لذا تداخلات دارویی بالقوه متعددی وجود دارند (جدول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). افزایش سطح ساکیناویر در پی تجویز همزمان با اومپرازول، پایش دقیق از نظر سمیت‌ها را ضروری می‌سازد. سطح دیگوکسین در پی تجویز همزمان با ساکیناویر باید پایش شود. اگر ساکیناویر به همراه دلاویردین یا ریفامپین تجویز شود، تست‌های عملکرد کبدی را باید پایش کرد. مصرف همزمان این دارو با داروناویر یا تیپراناویر ممنوع است.

تیپراناویر

تیپراناویر یک مهارکننده جدید پروتئاز است که برای بیماران باتجربه درمان و با سابقه مقاومت در برابر سایر داروهای PI به کار می‌رود. این دارو همراه با ریتوناویر جهت رسیدن به سطح مؤثر به کار می‌رود.

فراهم‌زیستی این دارو کم است ولی در صورت مصرف این دارو با غذای پرچرب فراهم‌زیستی آن افزایش می‌یابد. این دارو توسط سیستم میکروزومال کبد متابولیزه می‌شود. مصرف تیپراناویر در بیماران با نارسایی کبد ممنوع است. تیپراناویر حاوی گروه سولفونامید است لذا نباید در بیمارانی که به سولفا آلرژی دارند تجویز شود.

شایع‌ترین عوارض جانبی تیپراناویر عبارتند از اسهال، تهوع، استفراغ و درد شکم. بثورات پوستی (کهیری یا ماکولوپاپولار) در

۱۴-۱۰٪ موارد رخ می‌دهد و در صورت تجویز همزمان اتینیل استرادیول احتمال بیشتری دارد. سمیت کبدی شامل عدم جبران شدید کبد در مصرف این دارو نسبت به سایر PIها، در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B یا C شایع‌تر است. به دلیل افزایش خطر خونریزی داخل جمجمه‌ای در بیماران تحت درمان با تیپراناویر / ریتوناویر، از تجویز دارو در بیماران مبتلا به ترومای سر یا تمایل به خونریزی باید اجتناب کرد. سایر عوارض جانبی بالقوه عبارتند از افسردگی، افزایش چربی و آمیلاز و کاهش شمارش گلبول‌های سفید خون.

تیپراناویر سیستم CYP3A4 را هم القا و هم مهار می‌کند. در صورت تجویز این دارو با ریتوناویر اثر خالص آن، مهار است. همچنین تیپراناویر ناقل P - گلیکوپروتئین را القا نموده و بدین ترتیب ممکن است جابجایی بسیاری از داروها را تغییر دهد (جدول ۴-۴۹ و ۳-۴۹). از تجویز همزمان تیپراناویر با فوزآمپرناویر، ساکی‌ناویر، اتازاناویر، الویتگراویر / کوبی سیستات، اتراویرین، لوپیناویر / ریتوناویر باید اجتناب کرد. ویتامین E مکمل در بیمارانی که از محلول‌های خوراکی این دارو استفاده می‌کنند، ممنوع است.

مهارکننده‌های الحاق

فرآیند ورود HIV-1 به داخل سلول‌های میزبان پیچیده است؛ هر مرحله یک هدف بالقوه برای مهار به حساب می‌آید. اتصال ویروس به سلول میزبان، مستلزم اتصال کمپلکس gp160 گلیکوپروتئین پوشش ویروسی (شامل gp120 و gp4) به گیرنده سلولی‌اش CD4است. این اتصال تغییرات ساختاری را در gp120 ایجاد می‌کند که امکان دسترسی به گیرنده‌های کموکین CCR5 یا CXCR4 را فراهم می‌آورد. اتصال به گیرنده، تغییرات ساختاری بیشتری را در gp120 ایجاد می‌کند که gp41 را بارز می‌سازد؛ در نتیجه، پوشش ویروسی به غشای سلولی میزبان ملحق و سپس هسته ویروسی به داخل سیتوپلاسم وارد می‌شود.

انفوویرتید

انفوویرتید یک پپتید صناعی مهارکنندهٔ الحاق با ۳۶ اسیدآمینه است که ورود HIV به سلول را مهار می‌کند (شکل ۳-۴۹). انفوویرتید به جزء gp41 گلیکوپروتئین پوشش ویروسی متصل می‌شود و از تغییرات ساختاری مورد نیاز برای الحاق غشاهای ویروسی و سلولی پیشگیری می‌کند.

انفوویرتید باید از راه زیرجلدی تجویز شود و تنها داروی ضدرتروویروسی است که به صورت تزریقی استفاده می‌شود به نظر می‌رسد که متابولیسم توسط هیدرولیز پروتئولیتیک (بدون دخالت سیستم CYP450) انجام می‌گیرد. نیمه عمر حذفی ۳/۸ ساعت است.

مقاومت به انفوویرتید ممکن است حاصل جهش‌هایی در gp41 باشد؛ تعداد و اهمیت این پدیده در دست بررسی است. با این حال، انفوویرتید با سایر داروهای ضدرتروویروس، مقاومت متقاطع ندارد.

شایع‌ترین عوارض جانبی مرتبط با تجویز انفوویرتید، واکنش‌های موضعی محل تزریق شامل ندول‌های اریتماتوی دردناک هستند. اگرچه این عارضه شایع است اما معمولاً خفیف تا متوسط است و به ندرت نیاز به قطع دارو دارد. سایر علایم شامل بی‌خوابی، سردرد، گیجی، تهوع است. واکنش‌های بیش حساسیتی به ندرت روی می‌دهند، وخامت متغیری دارند، و در تجویز دوباره ممکن است عود کنند. ائوزینوفیلی اولین تغییر آزمایشگاهی است که در تجویز انفوویرتید مشاهده می‌شود. در فاز ۳ مطالعه، پنومونی باکتریال در بیمارانی که انفوویرتید گرفته بودند، در مقایسه با آنها که این دارو را مصرف نکرده بودند، به میزان بیشتری دیده شد. هیچ تداخلی مشاهده نشده که تغییر دوز سایر داروها و یا داروهای ضدرتروویروسی را ضروری سازد.

مهارکننده‌های ورود

ماراویروک

مارا‌ویروک برای استفاده‌ی ترکیبی با سایر دارو ضدرتروویروسی در بیماران بزرگسالان که تنها با HIV_1 قابل تشخیص با CCR5 - تروپیک عفونت پیدا کرده‌اند تأیید شده است. ماراویروک به صورت اختصاصی و انتخابی به CCR5 (یکی از دو گیرندهٔ کموکینی ضروری برای ورود HIV به سلول‌های +CD4) متصل می‌شود. از آنجایی که ماراویروک انحصاراً بر علیه HIVای که از کورسپتور CCR5(co-receptor) استفاده می‌کند، فعال است (و نه بر انواع HIVکه تمایل به CXCR4 دارند)، تروپیسم دوگانه، یا مختلط، یا تروپیسم کورسپتور باید با آزمون‌های خاص (با استفاده از معرف تروپیسم با حساسیت تقویت شده) پیش از شروع ماراویروک تعیین شود. نسبت قابل توجهی از بیماران، به ویژه موارد مبتلا به عفونت پیشرفته HIV، به نظر می‌رسد دارای ویروسی هستند که انحصاراً تروپیسم CCR5 ندارد.

جذب ماراویروک سریع اما متغیر است و حداکثر جذب معمولاً ۱ تا ۴ ساعت پس از مصرف دارو روی می‌دهد. بخش اعظم دارو (≥۷۵٪) از طریق مدفوع و در حدود ۲۰٪ آن از طریق ادرار دفع می‌شود. دوز پیشنهادی ماراویروک بسته به عملکرد کلیوی ومصرف همزمان داروهای القاکننده و مهارکننده CYP3A متغیر

است (جدول ۳–۴۹). ماراویروک در افراد با اختلال کلیوی شدید یا در مراحل انتهایی نارسایی کلیه منع مصرف دارد و در بیماران مبتلا به اختلال کبدی و آلودگی توأم با هپاتیت B یا C باید با احتیاط مصرف گردد. ماراویروک بسیار خوب به مایع سرویکوواژینال نفوذ می‌کند و سطح آن در این مایع، در حدود ۴ برابر سطح پلاسمایی دارو است.

مقاومت به ماراویروک بر اثر یک یا چند جهش در قوس V3 از gp120 روی می‌دهد . هر چند بروز ویروس CXCR4 (چه قبلاً شناخته نشده باشد یا جدیداً ایجاد شده باشد) به نظر می‌رسد که علت شایع‌تری برای نقص ویرولوژیک باشد تا ایجاد جهش‌های مربوط به مقاومت. به نظر می‌رسد که هیچ مقاومت متقاطعی با سایر داروها (از جمله انفوویرتید) وجود ندارد.

ماراویروک سوبسترایی برای CYP3A4 است و لذا در حضور داروهایی که با این آنزیم‌ها تداخل می‌کنند، تعدیل دوز ضروری می‌باشد (جدول ۳–۴۹ و ۴–۴۹). به علاوه، ماراویروک سوبسترایی برای گلیکوپروتئین P است که غلظت داخل سلولی دارو را محدود می‌کند. دوز ماراویروک را باید در پی تجویز همزمان با سایر مهارکننده‌های CYP3A (مانند دلاویردین، کتوکونازول، ایتراکونازول، کلاریترومایسین یا مهارکننده‌های پروتئاز به جز تیپراناویر) کاهش و در پی تجویز همزمان با القاکننده‌های CYP3A (مانند افاویرنز، اتراویرین، کاربامازپین، فنی توئین یا گیاه سنت‌جونز) افزایش داد. مصرف همزمان با ریفامپین ممنوع است.

عوارض جانبی بالقوه عبارتند از سرفه، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، پیرکسی، گیجی، بثورات پوستی، درد عضلانی و مفصلی، اسهال، اختلال خواب، و افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرمی. به علت وجود گزارشات مبنی بر سمیت کبدی که می‌تواند همراه با واکنش‌های سیستمیک آلرژی باشد (بثورات خارش‌دار، ائوزینوفیلی و افزایش IgE)، باید در صورت رخداد علایم، قطع مصرف ماراویروک در نظر گرفته شود. ایسکمی و انفارکت میوکارد در بیماران مصرف کننده ماراویروک دیده شده است. به همین دلیل، در بیماران با ریسک قلبی عروقی باید احتیاط کرد. در بیماران مبتلا به اختلال شدید کلیه احتمال ایجاد هیپوتانسیون وضعیتی افزایش می‌یابد.

برخی محققین نگرانند که مهار CCR5 (یک پروتئین انسانی نه یک آنزیم ویروسی) ممکن است باعث اختلال عملکرد دستگاه ایمنی و متعاقباً افزایش خطر ایجاد بدخیمی یا عفونت بشود. با این حال، تاکنون هیچ موردی از افزایش خطر بدخیمی یا عفونت در دریافت کنندگان ماراویروک گزارش نشده است.

مهارکننده‌های انتقال رشتهٔ اینتگراز (INSTIها)

این گروه از داروها به اینتگراز متصل می‌شود (اینتگراز آنزیمی ضروری برای تکثیر HIV-1 و HIV-2 می‌باشد). به این ترتیب، این دارو از انتقال رشتهٔ DNA پیشگیری می‌کند (که سومین و آخرین مرحله در ساخت پروویروس است) و در نتیجه، DNA ویروس در کروموزوم‌های سلول‌های میزبان ادغام نمی‌شود (شکل ۳–۴۹). این داروها با وجود عوارض جانبی نظیر سردرد و اثرات گوارشی که عموماً گزارش می‌شود به خوبی تحمل می‌شود. استفاده از این داروها در ترکیب با رژیم‌های ضدرتروویروسی یا کوبی‌سیستات (الویتگراویر) سبب می‌شود عوارض جانبی بیشتر و یا تداخلات دارویی دیگری اتفاق افتد که باید مدنظر قرار گیرند. اطلاعات محدودی بیان می‌کند که اثرات مربوط به متابولیسم چربی در مقایسه با افاویرنز و PIها بهتر است. وقایع نادر و شدید شامل واکنش‌های افزایش حساسیتی و رابدومیولیز است.

دولوتگراویر

فرکانس تکرار دوزهای دولوتگراویر بستگی به وجود یا عدم وجود جهش‌های مقاوم مرتبط با مهارکنندهٔ اینتگراز و مصرف همزمان دارو با افاویرنز، فوزامپرناویر / ریتوناویر، تیپراناویر / ریتوناویر یا ریفامپین دارد. این دارو باید ۲ ساعت قبل و ۶ ساعت بعد از دریافت محلول‌های حاوی آنتی‌اسید، مسهل‌ها، سوکرالفیت، مکمل‌های خوراکی آهن، مکمل‌های خوراکی کلسیم و یا داروهای بافر داده شود. اوج غلظت پلاسمایی دارو در ۳–۲ ساعت اول مصرف است. این دارو شدیداً به پروتئین متصل می‌شود (۹۹٪). نیمه عمر نهایی حدود ۱۴ ساعت است. سطوح سرمی دارو در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیه کاهش می‌یابد.

عوارض جانبی دولوتگراویر ناشایع است ولی می‌تواند شامل بی‌خوابی، سردرد، افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرمی و به ندرت بثورات پوستی باشد. واکنش افزایش حساسیت شامل بثورات و علائم سیستمیک گزارش شده است؛ در این موارد دارو باید فوراً قطع شده و دیگر مجدداً شروع نشود. دولوتگراویر کراتی‌نین سرمی را از طریق مهار ترشح توبولی کراتی‌نین افزایش می‌دهد ولی بر میزان فیلتراسیون گلومرولی تأثیری ندارد.

دولوتگراویر عمدتاً توسط UGT1A1 با مواردی دخالت CYP3Aمتابولیزه می‌شود. بنابراین تداخلات دارویی ممکن است رخ دهد (جدول ۴–۴۹ و ۳–۴۹). در تجویز همزمان این دارو با افاویرنز، اتراویرین، نویراپین، ریفامپین یا ریفابوتین سطح دولوتگراویر کاهش می‌یابد و در بعضی موارد نیاز به افزایش دوز

دولوتگراویر یا تقویت آن و یا هر دوی این موارد داریم. از تجویز همزمان با القاکننده‌های متابولیسم از جمله فنی‌توئین، فنوباربیتال، اکس‌کاربامازپین، کاربامازپین، و گیاه سنت جونز باید خودداری کرد. دولوتگراویر از انتقال کاتیون کلیوی ارگانیک OCT2 جلوگیری می‌کند، و در نتیجه غلظت داروهایی مثل دوفتیلید و متفورمین که توسط OCT_2 حذف می‌شوند در پلاسما افزایش می‌یابد. در نتیجه تجویز همزمان با دوفتیلید کانتراندیکه است و نظارت دقیق، با تنظیم بالقوه‌ی مقدار دارو، در استفاده‌ی همزمان با متفورمین توصیه می‌شود.

شواهد اخیر نشان می‌دهد که دولوتگراویر بر علیه ویروس‌هایی که به رالتگراویر و الویتگراویر مقاوم هستند، دارای فعالیت است.

الویتگراویر

الویتگراویر باید با غذا مصرف شود و نیز باید ۲ ساعت قبل و ۶ ساعت بعد از مصرف آنتی‌اسیدهای محتوی کاتیون یا مسهل، سوکرالفیت، مکمل‌های خوراکی آهن، مکمل‌های خوراکی کلسیم یا داروهای بافر شده مصرف شود. اوج سطح دارو ۴ ساعت بعد از خوردن آن است. این دارو شدیداً تمایل به اتصال به پروتئین دارد (بیشتر از ۹۸٪).

الویتگراویر نیازمند تقویت با دارویی اضافه است، همانند کوبی سیستات (تقویت کننده‌ی فارماکوکینتیک که CYP3A4 را همانند پروتئین‌های انتقالی معین روده‌ای، مهار می‌کند) یا ریتوناویر. کوبی‌سیستات می‌تواند ترشح توبولار کلیوی کراتینین را مهار کند. در نتیجه، براساس عملکرد کلیوی، ترکیب دوز دارو تنظیم می‌شود.

الویتگراویر عوارض جانبی کمی دارد ولی می‌تواند منجر به اسهال، بثورات پوستی و افزایش آمینوترانسفرازهای کبدی گردد.

این دارو عمدتاً توسط آنزیم‌های CYP3A متابولیزه می‌شود، بنابراین داروهایی که عملکرد CYP3A را القاء یا مهار می‌کنند، برسطح سرمی الویتگراویر اثر می‌گذارند (جدول ۳-۴۹ و ۴-۴۹). به علاوه، کوبی‌سیستات و ریتوناویر مهارکنندهٔ قوی CYP3A هستند. در صورت تجویز همزمان افاویرنز یا نویراپین، ریفامپین، ریفابوتین، کاربامازپین، فنی‌توئین یا گیاه سنت جونز سطح الویتگراویر کاهش می‌یابد. تجویز همزمان داروهای ضدقارچ آزول به دلیل افزایش بالقوه در سطح الویتگراویر ممنوع است. سطح ریفابوتین نیز در مصرف همزمان با الویتگراویر افزایش می‌یابد. الویتگراویر CYP2D9 را نیز القا می‌کند و غلظت سوبسترای این آنزیم را کاهش می‌دهد. در دوز ثابت، مصرف همزمان آلفوزوسین یا آتازاناویر، سیزاپراید، داروناویر، افاویرنز، اتراویرین، فوزامپرناویر، لدی پاسویر، لوپی‌ناویر / ریتوناویر، متیل پردنزولون، میدازولام، نوی‌راپین، پیموزاید، پردنزولون، ریفامپین، ریفابوتین ممنوع است.

رالتگراویر

فراهمی‌زیستی مطلق رالتگراویر که آنالوگ پیریمیدین است، مشخص نشده، ولی به نظر نمی‌رسد که وابسته به غذا باشد نیمه عمر انتهایی آن تقریباً ۹ ساعت است. دارو توسط گلوکورونیداسیون به ویژه UGT1A1 متابولیزه می‌شود و با سیستم سیتوکروم P450 تعامل ندارد؛ القاکنندگان یا مهارکنندگان UGT1A1 ممکن است سطوح سرمی رالتگراویر را تحت تأثیر قرار دهند. برای مثال در صورت درمان همزمان با ریفامپین یا ریفاپنتین بر غلظت رالتگراویر تأثیر دارد، تنظیم دوز این دارو لازم است. قرص‌های جویدنی ممکن است حاوی فنیل‌آلانین باشند که برای بیماران فنیل کتونوری مضر هستند. رالتگراویر یکی از داروهای ضدرتروویروس است که برای استفاده در بارداری مجوز دارد (جدول ۵-۴۹).

عوارض جانبی بالقوه رالتگراویر عبارت است از سردرد، اسهال، تهوع، خستگی و دردهای عضلانی. افزایش آمیلاز و آمینوترانسفرازهای سرمی ممکن است رخ دهد. واکنش‌های پوستی کشنده، شدید و تهدیدکننده‌ی حیات گزارش شده است که شامل سندرم استیون - جانسون، واکنش‌های افزایشی حساسیتی و نکروز اپیدرمی سمی است.

■ داروهای ضدهپاتیت

مزایای درمان هپاتیت با **آنالوگ‌های نوکلئوزیدی / نوکلئوتیدی (NA)** نسبت به درمان با اینترفرون (IFN) عوارض جانبی کمتر و نیز مصرف تنها یک قرص در روز است. مزیت اصلی IFN نسبت به NAها عدم مقاومت و دستیابی به مقادیر بالاتر کاهش آگلوتینین ویروسی است. اما، معایب IFN این است که کمتر از ۵۰٪ افرادی که با آن درمان می‌شوند، پاسخ به درمان دارند، قیمت این دارو بالاست، راه تجویز آن تزریقی است و عوارض جانبی معمول آن سبب می‌شود استفاده از آن در بسیاری از بیماران محدود شود.

IFN یک سری کنتراندیکاسیون‌های مطلق و نسبی نیز دارد که شامل سیروز جبران نشده و هیپراسپلنیسم، بیماری تیروئید، بیماری‌های خودایمن، بیماری شدید شریان کرونر، پیوند کلیه، بارداری، تشنج و بیماری روحی - روانی، مصرف همزمان با یکسری از داروها، رتینوپاتی، ترومبوسیتوپنی و لکوپنی می‌باشد. در کودکان کمتر از یک سال و در خانم‌های باردار نیز نباید از IFN استفاده کرد.

اینترفرون آلفا

اینترفرون‌ها سیتوکین‌های میزبان هستند که اثرات ضدویروسی، تعدیل کنندهٔ ایمنی و ضدتکثیری پیچیده‌ای را اعمال می‌کنند

جدول ۶-۴۹. داروهای مورد استفاده در درمان هپاتیت B مزمن

دارو	دوز توصیه شده در بالغین	عوارض جانبی بالقوه
آنالوگ‌های نوکلئوزیدی / نوکلئوتیدی		
انتکاویر[1]	۵۰۰–۱۰۰۰mg در روز به صورت خوراکی	سردرد، خستگی، درد قسمت فوقانی شکم، اسیدوز لاکتیک
تنوفوویر آلافنامید فومارات	۲۵mg در روز به صورت خوراکی	تهوع، دردشکمی، اسهال، گیجی، خستگی، نفروپاتی، اسیدوز لاکتیک
تنوفوویر دیزوپروکسیل[1]	۳۰۰mg در روز خوراکی	تهوع، دردشکمی، اسهال، گیجی، خستگی، نفروپاتی، اسیدوز لاکتیک
ادفوویر دیپی‌وکسیل[1]	۱۰mg در روز خوراکی	اختلال عملکرد کلیه، اسیدوز لاکتیک
لامی وودین[1]	۱۰۰mg در روز خوراکی	سردرد، تهوع، اسهال، گیجی، درد عضلانی و ناخوشی، اسیدوز لاکتیک
تلبیوودین[1]	۶۰۰mg در روز خوراکی	خستگی، سردرد، سرفه، اسهال، تهوع، میوپاتی، نوروپاتی محیطی، اسیدوز لاکتیک
اینترفرون α-۲b	۵ میلیون واحد در روز یا ۱۰ میلیون واحد ۳ بار در هفته به صورت زیرجلدی یا داخل عضلانی	علائم شبه آنفلوانزا، خستگی، اختلالات خلقی، سیتوپنی، اختلالات خودایمنی
اینترفرون پگیله α-۲a[1]	۱۸۰ mcg یک بار در هفته به صورت زیرجلدی	علائم شبه انفلوانزا، خستگی، اختلالات خلقی، سیتوپنی، اختلالات خودایمنی

۱. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه دوز دارو باید کاهش داده شود.
IU: واحد بین‌المللی

(فصل ۵۵) به نظر می‌رسد که اینترفرون آلفا با اتصال به گیرنده-های اختصاصی در غشای سلولی و القای پیام‌های داخل سلولی، موجب مهار نفوذ، ترجمه، نسخه‌برداری، پردازش پروتئین، بلوغ و آزادسازی ویروس و نیز افزایش بروز آنتی‌ژن‌های MHC، افزایش فعالیت فاگوسیتی ماکروفاژها و تقویت تکثیر و بقای سلول‌های T سیتوتوکسیک می‌شود.

اینترفرون α-2b برای درمان هپاتیت B مزمن تأیید شده است؛ اینترفرون α-۲a، اینترفرون α-۲b و اینترفرون آلفاکون - ۱ در درمان هپاتیت مزمن C تأیید شده‌اند (جدول ۶-۴۹). اینترفرون α-۲a و α-۲b از راه زیرجلدی یا داخل عضلانی تجویز می‌شود. نیمه عمر حذفی برای اینترفرون α-۲a و α-۲b (بسته به راه تجویز)، ۲ تا ۵ ساعت است. اینترفرون‌های آلفا پس از پالایش گلومرولی، در جریان بازجذب توبولی دستخوش تجزیه سریع پروتئولیتیک قرار می‌گیرند و در نتیجه، سطح آنها در گردش خون سیستمیک قابل اغماض است. متابولیسم کبدی و متعاقباً دفع صفراوی، مسیرهای فرعی محسوب می‌شوند.

پگیلاسیون (اتصال پلی‌اتیلن گلیکول به پروتئین) میزان جذب را به دنبال تزریق زیرجلدی کاهش می‌دهد، کلیرانس سلولی و کلیوی را کاهش داده و ایمنی‌زایی پروتئین را کاهش می‌دهد. این عوامل منجر به نیمه عمر طولانی‌تر شده و غلظت پلاسمایی یکنواخت‌تری را ایجاد می‌کنند. حذف کلیوی اینترفرون پگیلهٔ α-۲a و α-۲b ۳۰٪ کلیرانس کلیوی دارو را تشکیل می‌دهد. دوز دارو باید در نارسایی کلیه به دلیل اختلال در کلیرانس دارو تنظیم شود. جزء پلی‌اتیلن گلیکول پلیمر غیرسمی است که به صورت یکنواخت در ادرار دفع می‌شود.

اینترفرون پگیلهٔ α-۲a جهت درمان HBV و HCV مزمن تأیید شده است، اینترفرون پگیلهٔ α-۲b برای درمان HCV مزمن مورد تأیید است. ولی در دسترس بودن داروهای ضدویروسی مؤثرتر و جدیدتر برای درمان HCV، استفاده از اینترفرون برای این مورد را کاهش داده است.

عارضهٔ جانبی اینترفرون آلفا عبارت است از یک سندرم شبه آنفلوانزا (شامل سردرد، تب، لرز، درد عضلانی و ناخوشی) که در عرض ۶ ساعت پس از مصرف دارو در بیش از ۳۰ درصد بیماران روی می‌دهد و معمولاً با ادامهٔ درمان برطرف می‌شود. آنزیم‌های کبدی در ۸ تا ۱۲ هفته نخست درمان ممکن است به طور موقت افزایش یابند؛ این افزایش در کسانی که به درمان پاسخ می‌دهند، شایع‌تر است. عوارض جانبی بالقوه در جریان درمان درازمدت عبارتند از سمیت عصبی (اختلالات خلقی، افسردگی، خواب‌آلودگی،

جدول ۷-۴۹. رژیم‌های ترکیبی ضدویروسی با اثر مستقیم برای درمان هپاتیت C مزمن در بالغین مبتلا به HCV بدون سیروز[1]

رژیم	کلاس دارو	ژنوتیپ HCV
Velpatasvir loomg/sofosbuvir 400mg یکبار در روز × ۱۲ هفته	مهارکننده NS5A / مهارکننده پلیمراز NS5B	1,2,3,4,5,6
Elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg یکبار در روز × ۱۲ هفته[2]	مهارکننده NS5A/ مهارکننده پروتئاز NS3/4A	1a,1b,4
Ledipasvir 90mg/sofobuvir 400mg یکبار در روز × ۱۲ هفته	مهارکننده NS5A / مهارکننده پلی‌مراز NS5B	1a,1b,4,5,6
Paritaprevir 150/ritonavir 100/ombitasvir 25 یکبار در روز همراه با dasabuvir 250mg دوبار در روز و ریباورین براساس وزن × ۱۲ هفته	مهارکنندهٔ پروتئاز NS3/4A/ مهارکنندهٔ NS5A همراه با مهارکنندهٔ پلیمراز NS5B همراه با آنالوگ گوانوزین	1a,1b
Paritaprevir 150/ritonavir1001 ombitasvir 25 ریباوریرین براساس وزن × ۱۲ هفته	مهارکنندهٔ پروتئاز NS3/4A/ مهارکنندهٔ NS5A همراه با آنالوگ گوانوزین	4
Daclatasvir 60mg به همراه[3] Sofosbuvir 400mg یکبار در روز × ۱۲ هفته	مهارکنندهٔ NS5A همراه با مهارکنندهٔ پلیمراز NS5B	1a,1b,2,3
Sofosbuvir 400mg یکبار در روز همراه با ریباوریرین براساس وزن × ۱۲ هفته	مهارکنندهٔ پلیمراز NS5B همراه با آنالوگ گوانوزین	2,3
Sofosbuvir 400mg همراه با Simeprevir 150mg یکبار در روز × ۱۲ هفته	مهارکننده پروتئاز NS3/4A همراه با مهارکنندهٔ پلیمراز NS5B	1a,1b

۱. رژیم‌هایی که با وجود سیروز ممکن است متفاوت باشند.

۲. رژیم جایگزین: elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg یکبار در روز که در ترکیب باریباوریرین براساس وزن بمدت ۱۶ هفته داده می‌شود.

۳. تنظیم دوز در صورت تجویز همزمان با سوبسترای CYP3A ضرورت دارد.

گیجی، تشنج)، سرکوب مغز استخوان، خستگی شدید، کاهش وزن، بثورات، سرفه، درد عضلانی، طاسی، وزوز گوش، ناشنوایی برگشت‌پذیر، رتینوپاتی، پنومونیت و احتمالاً سمیت قلبی. القای اتوآنتی‌بادی‌ها ممکن است روی دهد که موجب وخامت یا آشکارشدن بیماری خودایمن (به ویژه تیروئیدیت) می‌گردد.

موارد منع مصرف اینترفرون آلفا عبارتند از نارسایی کبدی، بیماری خودایمن و سابقهٔ آریتمی قلبی. در افراد مبتلا به بیماری روانی، صرع، بیماری تیروئید، بیماری قلبی ایسکمیک، نارسایی کلیوی شدید و سیتوپنی، تجویز دارو باید با احتیاط باشد. اینترفرون‌های آلفا در پستانداران سقط‌آور بوده و نباید در زنان باردار تجویز شوند. تداخلات دارویی بالقوه عبارتند از افزایش سطح تئوفیلین و افزایش سطح متادون. تجویز همزمان با دیدانوزین (به دلیل خطر نارسایی کبدی) توصیه نمی‌شود؛ تجویز همزمان با زیدوودین ممکن است سیتوپنی را تشدید کند.

درمان عفونت ویروسی هپاتیت B

هیچ درمان اختصاصی برای عفونت هپاتیت B حاد که اغلب بهبود خودبخودی دارد، موجود نمی‌باشد. به این ترتیب، اهداف درمان ضدویروسی در بیماران مبتلا به عفونت HBV مزمن عبارتند از کاهش تعداد DNA ویروس به سطح غیرقابل ردیابی، تبدیل سرمی از HBeAg (یا با شیوع کمتر HBsAg) از مثبت به منفی، و کاهش سطح ترانس آمینازهای کبدی. این اهداف با بهبود بیماری نکروزی - التهابی، کاهش خطر کارسینوم و سیروز کبدی، و کاهش نیاز به پیوند کبد مرتبط هستند. تمام داروهای در دسترس، این اهداف را تأمین می‌کنند. برخلاف درمان عفونت HCV (ادامه را ببینید) علاج نادر است. با این حال، با توجه به این که درمان‌های موجود، ویروس را مهار می‌کنند ولی موجب ریشه‌کنی آن نمی‌شوند، پاسخ اولیه ممکن است تداوم نداشته باشد. ccc DNA[1] به صورت نامحدود در داخل سلول باقی می‌ماند و به عنوان مخزنی برای HBV در طول حیات سلول عمل می‌کند و منجر به قابلیت

1. covalently closed circular DNA

فعالیت مجدد می‌شود. عود بیماری در افراد آلوده به عفونت توأم HBV و HDV شایع‌تر است.

تا سال ۲۰۱۷ هشت دارو برای درمان عفونت HBV مزمن در ایالات متحده مورد تأیید قرار گرفتند: پنج آنالوگ خوراکی نوکلئوزید / نوکلئوتید (لامیوودین، آدفووویر دی‌پی‌وکسیل، تنوفوویر، آلافنامید، تنوفوویر دیزوپروکسیل، انتکاویر، تلبیوودین) و دو داروی اینترفرون تزریقی (اینترفرون α–2b و اینترفرون αpegylated 2a–) (جدول ۶–۴۹). امروزه اینترفرون pegylated طویل‌الاثر به کار می‌رود، زیرا به جای یک بار در روز سه بار در هفته، یک بار در هفته تجویز می‌شود. مزایای اینترفرون عبارتند از طول دورهٔ درمانی محدود، عدم وجود گونه‌های مقاوم و پاسخ طولانی‌تر. اما عوارض جانبی اینترفرون شایع‌تر هستند و ممکن است شدید باشند. به علاوه، اینترفرون در بیماری جبران نشده قابل استفاده نیست. به طور کلی، آنالوگ‌های نوکلئوزید / نوکلئوتید نسبت به اینترفرون‌ها بهتر تحمل می‌شوند و با پاسخ نهایی بهتری همراه هستند و هم‌اکنون به عنوان درمان خط اول موردنظر است. درمان‌های ترکیبی پیشرفت مقاومت به دارو را کاهش می‌دهند. طول مدت بهینهٔ درمان نامشخص است.

چندین داروی ضد HBV فعالیت ضد HIV نیز دارند، از جمله تنوفوویز دیزوپروکسیل و تنوفوویر آلافنامید، لامیوودین، آدفوویر دی‌پی‌ووکسیل، امتریسیتابین (یک NRTI که در HIV استفاده می‌شود) در پیشرفت بسیار خوب بیوشیمیایی، ویروسی و بافتی در بیماران با عفونت مزمن HBV نقش داشته است، هر چند این دارو برای این کاربرد تأیید نشده است. داروهایی با فعالیت دوگانه برضد HBV و HIV، به ویژه به عنوان رژیم درمانی خط اول در درمان بیمارانی که عفونت هر دو را دارند مفید هستند.هر چند مهم است بدانیم که تشدید حاد هپاتیت ممکن است در شرایط قطع یا وقفه‌ی درمان رخ دهد؛ که ممکن است شدید یا کشنده باشد.

آدفوویر دی‌پی‌وکسیل

اگرچه تهیه آدفوویر در ابتدا برای درمان عفونت HIV عقیم ماند، اما اخیراً در دوزهای کمتر و با سمیت کمتر جهت درمان عفونت HBV تأیید شده است. این دارو دی‌استر پیش داروی آدفوویر است که آنالوگ غیرحلقوی فسفونات نوکلئوتید آدنین می‌باشد. آدفوویر توسط کینازهای سلولی فسفریله شده و به متابولیت دی‌فسفات فعال تبدیل می‌گردد، سپس به صورت رقابتی پلیمراز HBV-DNA را مهار می‌کند و پس از ادغام شدن در DNA ویروس موجب ختم زنجیره می‌شود. آدفوویر در آزمایشگاه علیه طیف گسترده‌ای از DNA و RNA ویروس‌ها، از جمله HBV، HIV و ویروس تبخال فعال است.

فراهمی‌زیستی خوراکی آدفوویر دی‌پی‌وکسیل در حدود ۵۹ درصد است و تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. استرازهای روده‌ای و خونی دارو را به سرعت و به طور کامل به ترکیب مادر هیدرولیز می‌کنند. اتصال به پروتئین، کم (<۵٪) است. نیمه عمر داخل سلولی دی‌فسفات، طولانی (۵ تا ۱۸ ساعت در سلول‌های مختلف) است؛ لذا تجویز یک بار در روز میسر می‌باشد. آدفوویر بر اثر ترکیبی از پالایش گلومرولی و ترشح توبولی فعال دفع می‌شود و تعدیل دوز در نارسایی کلیوی لازم است؛ با این حال، دارو را می‌توان به افراد مبتلا به نارسایی کبدی تجویز کرد.

آدفوویر (نسبت به سایر داروهای خوراکی) سطح HBV DNA ویروسی را با سرعت کمتری کاهش می‌دهد و با کمترین احتمال تبدیل سرمی HBeAg را القا می‌کند. بروز مقاومت به ۵ سال مصرف تا ۲۹٪ درصد است. مقاومت متقاطع بین آدفوویر و لامیوودین یا انتکاویر وجود ندارد.

آدفوویر در درمان HBV به خوبی تحمل می‌شود. افزایش برگشت‌پذیر در کراتی‌نین سرمی در ۹–۳٪ بیماران بعد از ۶–۴ سال درمان رخ می‌دهد. سایر عوارض جانبی بالقوه عبارتند از سردرد، اسهال، آستنی و درد شکمی. همانند سایر داروهای NRTI، اسیدوز لاکتیک و استئاتوز کبدی ناشی از اختلال عملکرد میتوکندری، یک فاکتور خطر به حساب می‌آید. تاکنون هیچ تداخل دارویی مهمی گزارش نشده است. اسید پیوالیک (یک فرآوردهٔ متابولیسم آدفوویر دی‌پی‌وکسیل) می‌تواند کارنیتین آزاد را استریفیه کند و سطح کارنیتین را کاهش دهد. با این حال، به نظر نمی‌رسد که تجویز مکمل کارنیتین در بیماران تحت درمان با دوز کم (۱۰mg/d) لازم باشد. دوز بالای آدفوویر در موش، آمبریوتوکسیک و در مطالعات پیش‌بالینی، ژنوتوکسیک است.

انتکاویر

این دارو یک آنالوگ نوکلئوزیدی خوراکی گوانوزین است که به طور رقابتی هر سه عمل DNAپلیمراز HBV شامل base priming، نسخه‌برداری معکوس از رشته منفی، و ساخت رشته مثبت HBV DNA را مهار می‌کند. فراهمی زیستی این دارو به ۱۰۰٪ می‌رسد اما با مصرف غذا کاهش می‌یابد، لذا این دارو باید با معده خالی مصرف شود. نیمه عمر داخل سلولی ترکیب فسفوریله فعال دارو ۱۵ ساعت و نیمه عمر پلاسمایی آن طولانی حدود ۱۲۸ تا ۱۴۹ ساعت است. بنابراین به صورت یک بار در روز تجویز می‌شود. این دارو توسط کلیه‌ها دفع شده و متحمل هم فیلتراسیون گلومرولی و هم ترشح خالص توبولی می‌گردد. دوز دارو در زمینهٔ نارسایی کلیه تنظیم شود.

در کارآزمایی مقایسه‌ای میزان سرکوب DNA ویروس HBV با انتکاویر بیشتر از لامیوودین یا آدفوویر است. به نظر می‌رسد که

انتکاویر - نسبت به لامیوودین - سد بلندتری در برابر ظهور مقاومت دارد، ولی بروز مقاومت در جریان مقاومت با لامیوودین محتمل است. اگرچه گزینش سویه‌های مقاوم با جهش S202G در جریان از درمان به اثبات رسیده است، مقاومت بالینی نادر می‌باشد (کمتر ۱٪ پس از ۵ سال). اما، مقاومت اغلب در بیمارانی که نسبت به لامی‌وودین مقاوم هستند (حدوداً ۵۰٪ در ۵ سال) رخ می‌دهد. انتکاویر فعالیت ضعیفی ضد HIV دارد و می‌تواند واریان $M_{184}V$ را در بیماران با عفونت توأم HBV/HIV القا نماید، و منجر به مقاومت به امتری‌سیتابین و لامیوودین شود.

انتکاویر به خوبی تحمل می‌شود. شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده عبارتند از سردرد، خستگی، سرگیجه، و درد قسمت فوقانی شکم. تجویز همزمان انتکاویر با داروهایی که عملکرد کلیه را کاهش می‌دهند یا بر سر ترشح فعال توبولی رقابت می‌کنند ممکن است غلظت سرمی انتکاویر یا داروی دوم را که به طور همزمان تجویز شده است افزایش دهند. اسیدوز لاکتیک شدید در مواردی از انتکاویر گزارش شده است بنابراین در تجویز دارو به بیماران مبتلا به بیماری شدید و جبران نشدهٔ کبدی باید احتیاط کرد. آدنوم‌ها و کارسینوم‌های ریه در موش، آدنوم‌ها و کارسینوماهای کبدی در موش‌ها، تومورهای عروقی در موش‌ها و گلیوماهای مغزی و فیبروم‌های پوستی در موش‌ها در تماس‌های متغیر رخ می‌دهد گرچه ارتباط بالینی آنها ناشناخته است.

لامی‌وودین

فارماکوکینتیک لامی‌وودین قبلاً شرح داده شد (به قسمت نوکلئوزید و مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس نوکلئوتید مراجعه کنید). نیمه‌عمر طولانی‌تر داخل سلولی در رده‌های سلولی آلوده به HBV (۱۹-۱۷ ساعت) نسبت به سلول‌های آلوده به HIV (۱۵/۵-۱۰/۵ ساعت)، دوزهای پایین‌تر و تعداد تجویز کمتر را در هپاتیت امکان‌پذیر می‌سازد. لامی‌وودین را می‌توان در بیماران مبتلا به بیماری کبدی جبران نشده به صورت بی‌خطری تجویز نمود. مشخص شده، درمان طولانی پیشرفت بالینی HBV را مانند پیشرفت سرطان سلول کبدی تا حدود ۵۰ درصد کاهش می‌دهد. همچنین لامیوودین در جلوگیری از انتقال ورتیکال HBV از مادر به نوزاد در صورتی که در ۴ هفته‌ی آخر بارداری داده شود، مؤثر است.

لامی‌وودین از طریق رقابت با داکسی‌سیتیدین تری‌فسفات جهت ورود به ساختمان DNA ویروس، سبب مهار DNA پلی‌مراز HBV و ترانس کریپتاز معکوس HIV شده و در نتیجه سبب خاتمهٔ زنجیره DNA می‌گردد. اگرچه لامیوودین باعث مهار سریع و قوی ویروس می‌شود، ظهور سویه‌های HBV مقاوم به لامیوودین (مانند LI80M یا M204I/V) ممکن است در نهایت درمان درازمدت را محدود سازد؛ مقاومت در ۱۵ تا ۳۰ درصد موارد پس از یک سال و در ۶۵ درصد موارد پس از ۵ سال روی می‌دهد. مقاومت با عود تظاهرات هپاتیت و بیماری پیشرونده کبدی همراه است. مقاومت متقاطع بین لامیوودین و امتریسیتابین یا انتکاویر ممکن است روی دهد؛ با این حال، آدفوویر و تنوفوویر علیه سویه‌های مقاوم به لامیوودین، فعال است.

لامی‌وودین در دوزهای مورد استفاده در عفونت HBV از ایمنی عالی برخوردار است. سردرد، تهوع و سرگیجه، اسهال، درد عضلانی و ناخوشی نادرند. عفونت همزمان HIV ممکن است خطر پانکراتیت را افزایش دهد.

تلبیوودین

تلبیوودین یک آنالوگ تیمیدین نوکلئوزید با فعالیت علیه HBV DNA پلیمراز است. این دارو توسط کینازهای سلولی به شکل تری‌فسفات فعال فسفریله می‌شود و نیمه عمر داخل سلولی ۱۴ ساعت دارد. ترکیب فسفریله HBV DNA پلیمراز را به طور رقابتی مهار می‌کند و پس از ادغام در DNA، ویروس موجب ختم زنجیره می‌شود. دارو در آزمایشگاه علیه HIV-1 فعال نیست.

فراهمی‌زیستی خوراکی تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. اتصال به پروتئین پلاسمایی کم (۳٪) و حجم توزیع زیاد است. نیمه عمر سرمی در حدود ۱۵ ساعت و دفع از راه کلیوی است. هیچ متابولیت شناخته شده و هیچ تداخلی با سیستم CYP450 یا سایر داروها وجود ندارد.

تلبیودین در جریان کارآزمایی‌های مقایسه‌ای میزان بیشتری پاسخ ویروسی را نسبت به لامیوورین یا آدفوویر القاء کرده است. با این حال، ظهور مقاومت (نوعاً براثر جهش M204I) در ۲۲ درصد موارد پس از یک سال درمان روی می‌دهد و ممکن است به عود ویرولوژیک بینجامد. تلبیوودین در بیماران با HBV مقاوم به لامیوودین مؤثر نیست.

مثل آنچه در نوروپاتی محیطی است، عوارض جانبی خفیف هستند؛ و شامل خستگی، سردرد، سرفه، تهوع، اسهال می‌باشد. میالژی و میوپاتی غیرپیچیده همراه با افزایش سطوح کراتین کیناز می‌باشد. همچون سایر آنالوگ‌های نوکلئوزیدی، اسیدوز لاکتیک و هپاتومگالی شدید همراه با استئاتوز ممکن است در جریان درمان روی دهد. عود هپاتیت پس از قطع درمان ممکن است دیده شود.

تنوفوویر دیزوپروکسیل

تنوفوویر که یک آنالوگ نوکلئوتیدی آدنوزین و یک داروی ضد رتروویروس به حساب می‌آید، که فعالیت بالقوه بر علیه HBV دارد. ویژگی‌های تنوفوویر دیزوپروکسیل قبلاً در این فصل ذکر شدند.

تنوفوویر علیه سویه‌های ویروس هپاتیت مقاوم به لامیوودین و انتکاویر فعال است. اگرچه تنوفوویر دیزوپروکسیل ساختمانی مشابه آدفوویر دی‌پی‌وکسیل دارد، مطالعات مقایسه‌ای نشان داده که پاسخ ویرولوژیک و پیشرفت هیستولوژیک بالاتر، و بروز مقاومت کمتر در بیماران مبتلا به عفونت مزمن HBV و دریافت کننده‌ی تنوفوویر رخ می‌دهد. مقاومت به تنوفوویر در کارآزمایی‌های بالینی مشخص نشده است. حتی در بیمارانی که تحت درمان با این دارو به مدت ۸ سال بوده‌اند. اما، تأثیر دارو در بیمارانی که به آدفوویر مقاومت داشته و جهش‌های دوگانه (N236T و A181T/V) دارند، کمتر است.

شایع‌ترین عوارض جانبی تنوفوویر در بیماران با عفونت HBV شامل تهوع، درد شکمی، اسهال، گیجی و خستگی است. نارسایی کلیه مزمن ثانویه به بیماری توبولی پروگزیمال ممکن است رخ دهد و می‌تواند به سمت نارسایی کلیه پیشرفت کند. کاهش دانسیته معدنی استخوان و سندرم فانکونی که در مبتلایان به HIV مشاهده می‌شود و با تنوفوویر درمان می‌شود، در بیماران مبتلا به عفونت HBV که تنوفوویر دیزوپروکسیل مصرف می‌کنند، دیده نمی‌شود. تنوفوویر آلافنامید - فومارات (TAF) یک پیش داروی با فراهم‌زیستی خوراکی از تنوفوویر است که تحویل نوکلئوتید والد و متابولیت فعال آن دی‌فسفات به سلول‌های لنفوئید و کبدی را تقویت می‌کند بنابراین دوز تنوفوویر کاهش داده می‌شود و سمیت آن تقلیل می‌یابد.

داروهای تجربی

آنالوگ نوکلئوزیدی **امتریسیتابین** (HIV را ببینید) برای درمان HBV تحت تحقیقات بالینی است. مهارکننده‌های ورود **Myrcludex B** و **سیکلوسپورین** و نیز مهارکننده‌های ccc DNA تحت ارزیابی هستند. همچنین تحقیقاتی برای بررسی داروهای جدید که می‌توانند HBV را با حذف اشکال تکثیری "معالجه کنند" مثل ccc DNA، در حال انجام است. روش‌های گسترده درمانی ضدویروسی شامل داروهایی است که مستقیماً سلول‌های عفونی را هدف قرار می‌دهند و نیز روش‌های جدید ایمنی درمانی که پاسخ‌های ایمنی تطبیقی خاص HBV را تقویت می‌کند و یا ایمنی - داخل کبدی ذاتی را فعال می‌نمایند. مولکول‌های جدید در حال بررسی شامل مهارکننده‌های ورود و RNAهای با تداخل کم (si RNAs) و مهارکننده‌های کپسید می‌باشند.

درمان عفونت هپاتیت C

برخلاف درمان عفونت HBV مزمن، هدف اصلی از درمان بیماران مبتلا به عفونت HBV، ریشه‌کنی ویروس است. در مطالعات بالینی، نکات انتهایی معمولاً دستیابی به پاسخ ویروسی طولانی-مدت (SVR) است که به صورت فقدان ویرمی قابل شناسایی به مدت ۲۴ هفته پس از تکمیل درمان تعریف می‌شود. SVR مرتبط با بهبود بافت‌شناسی کبد، کاهش احتمال کارسینوم سلول کبدی و پسرفت سیروز است. عود دیررس در کمتر از ۵٪ بیمارانی که به SVR دست پیدا می‌کنند رخ می‌دهد.

در هپاتیت C حاد، میزان پاکسازی ویروس بدون درمان در حدود ۳۵-۲۰٪ است. بنابراین، بیشتر پزشکان درمان را به صورت حداقل ۶ ماه بعد از عفونت اولیه به تأخیر می‌اندازند. اگر درمان به دلیل ویرمی مداوم HCV RNA آغاز شود، رژیم‌ها همان‌هایی هستند که برای عفونت HCV مزمن تجویز می‌شوند.

ظهور داروهای ضدویروسی نسل اول با عملکرد مستقیم (DAAs)، boceprevir و telaprevir چشم‌انداز درمان بهینهٔ عفونت HCV مزمن را که قبلاً با ترکیب اینترفرون آلفا (که با اینترفرون آلفای پگیله جایگزین شده است) و ریباویرین به میزان فوق‌العاده‌ای تغییر می‌دهد. از آنجا که رژیم‌های محتوی اینترفرون با افزایش میزان عوارض جانبی جدی (شامل کم خونی و بثورات پوستی) همراه هستند، درمان‌های طولانی‌تر، دوزهای متعددتر و واکنش‌های دارویی با اهمیت‌تر از نظر بالینی، به تدریج با رژیم‌های ترکیبی DAAs جایگزین می‌شوند (جدول ۷-۴۹). علاوه بر آن، در حالی که مهارکننده‌های نسل اول پروتئاز HCV (boceprevir، telaprevir) اثرات اینترفرون پگیله همراه با ریباویرین را به میزان قابل ملاحظه‌ای بهبود داده بودند، این داروها از ۲ سال قبل با DAAهای جدیدتر که به صورت ترکیبات فاقد اینترفرون و تماماً خوراکی - با یا بدون ریباویرین - هستند ، جایگزین شده‌اند و تأثیر و تحمل‌پذیری آنها و برنامه‌ریزی دوز درمانی آنها بهتر شده، اختصاصیت ژنوتیپی کمتر و نیز واکنش‌های بالقوه دارویی آنها کمتر می‌باشد. اما رژیم‌های DAA گران‌تر هستند.

چهار گروه جدید از DAA وجود دارد که براساس مکانیسم عمل و هدف درمانی آنها طبقه‌بندی می‌شوند، مهارکننده‌های پروتئاز 3/4A پروتئین غیرساختمانی (NS)، مهارکننده‌های پلیمراز نوکلئوزیدی NS5B، مهارکننده‌های پلیمراز غیرنوکلئوزیدی NS5B و مهارکننده‌های NS5A. هدف اصلی DAA پروتئین‌های کد شده با HCV هستند که برای تکثیر ویروسی حیاتی می‌باشند (شکل ۱-۴۹).

ویژگی‌های ایمن تمام رژیم‌های ترکیبی (جدول ۷-۴۹ را ببینید) معمولاً عالی می‌باشند، عوارض جانبی با شدت کم دارد و

میزان قطع دارو به دلیل عوارض جانبی در کارآزمایی‌های بالینی که بدون استفاده همزمان از ریباویرین انجام شده است، بسیار پایین بوده‌اند.

مهارکننده‌های NS5A

پروتئین‌های NS5A در تکثیر ویروس و مونتاژ HCV هر دو نقش دارد. اما، مکانیسم دقیق عملکرد مهارکننده‌های HCV NS5A نامشخص است.

داکلاتاسویر[1]

این دارو در ترکیب با sofosbuvir در درمان ژنوتیپ ۱، ۲ و ۳ عفونت HCV به کار می‌رود. می‌تواند با یا بدون غذا مصرف شود و در نارسایی کبدی و کلیوی به تنظیم دوز احتیاجی ندارد. قرارگرفتن در معرض دارو در داکلاتاسویر در افراد سالم و مبتلایان به HCV مشابه است. اتصال به پروتئین این دارو تقریباً ۹۹٪ است. این دارو با سیستم CYP3A متابولیزه می‌شود و عمدتاً از طریق مدفوع دفع می‌شود. نیمه عمر نهایی حذف دارو ۱۵-۱۲ ساعت است.

این دارو به خوبی تحمل می‌شود. شایع‌ترین عوارض جانبی آن در بیمارانی که داکلاتاسویر / سوفوسبوویر مصرف می‌کنند، سردرد و خستگی است و معمولاً خفیف تا متوسط می‌باشد. برادیکاردی علامت‌دار شدید در بیمارانی که داکلاتاسویر را به همراه سوفوسبوویر و آمیودارون مصرف می‌کنند، گزارش شده است.

داکلاتاسویر عمدتاً از طریق CYP3A متابولیزه می‌شود و نباید با القاکنندگان قوی این آنزیم همزمان مصرف شود. به علاوه، تنظیم دوز در تجویز همزمان این دارو با مهارکننده‌های قوی CYP3A یا القاکنندگان متوسط CYP3A ضرورت دارد. داکلاتاسویر مهارکنندهٔ ناقل گلیکوپروتئین - P(P-gp)، پلی‌پپتید انتقالی آنیون آلی (OATP)1B1 و 1B3 و پروتئین مقاوم سرطان سینه (BCRP) می‌باشد.

الباسویر[2]

الباسویر در محیط آزمایشگاهی برعلیه ژنوتیپ‌های مهم HCV و نیز بعضی انواع ویروسی مقاوم به مهارکننده‌های ابتدایی NS5A فعال است. این دارو تنها به صورت ترکیب دوز ثابت با grazo previr، موجود است و برای درمان ژنوتیپ ۱ و ۴ هپاتیت C توصیه می‌شود (جدول ۷-۴۹ را ببینید).

وجود واریانت‌های مرتبط با مقاومت NS5A (RAVs) به میزان قابل ملاحظه‌ای سرعت SVR را در ۱۲ هفته بعد از مصرف رژیم elbasvir/grazoprevir در بیماران مبتلا به ژنوتیپ 1α کاهش می‌دهد. از آنجا که ۱۵-۱۰٪ بیماران بدون سابقه تماس قبلی NS5A RAVs دارند، بررسی‌های پایه قبل از شروع درمان باید مدنظر قرار گیرد.

جذب این دارو به غذا وابسته نیست. اوج غلظت آن متوسط ۳ ساعت بعد از دریافت دارو است. الباسویر به میزان زیادی به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود و بیشتر دارو از راه مدفوع دفع می‌گردد. Elbasvir/grazoprevir را نباید در بیمارانی که اختلال کبدی متوسط تا شدید دارند یا همراه با مهارکننده‌های پلی‌پپتیدهای 1B1/3 ناقل آنیون آلی (OATP1B1/3) و یا افاویرنز تجویز کرد.

شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده حین درمان با elbasvir/grazoprevir شامل خستگی، سردرد و تهوع می‌باشد. افزایش آمینوترانسفرازهای سرمی نیز ممکن است رخ دهد.

لدی پاسویر[3]

لدی پاسویر اولین مهارکنندهٔ NS5A موجود در ایالات متحده بود. امروزه به صورت ترکیب با دوز ثابت همراه با سوفوسبوویر موجود است. لدی پاسویر برای درمان ژنوتیپ ۲ هپاتیت C توصیه نمی‌شود چرا که قدرت آن در حضور پلی‌مورفیسم بسیار شایع L31M از بین می‌رود. در درمان ژنوتیپ ۳ نیز به دلیل درمان‌های مؤثرتر موجود کاربرد ندارد (جدول ۷-۴۹ را ببینید).

لدی پاسویر تحت تأثیر غذا نیست. متوسط حداکثر غلظت پلاسمایی آن ۴/۵-۴ ساعت بعد از تجویز خوراکی لدی پاسویر / سوفوسبوویر رخ می‌دهد. به میزان زیاد به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود (>۹۹/۸٪) لدی پاسویر تغییرنیافته عمدتاً از مدفوع دفع می‌شود. متوسطه نیمه عمر انتهایی لدی پاسویر به دنبال تجویز لدی پاسویر / سوفوسبوویر ۴۷ ساعت است. در نارسایی خفیف تا متوسط کلیوی و یا نارسایی خفیف، متوسط تا شدید کبدی، نیازی به تعدیل دوز دارو نیست. دوز دارو در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیه هنوز مشخص نشده است.

لدی پاسویر مهارکنندهٔ P-gP ناقل دارو و BCRP می‌باشد و می‌تواند جذب روده‌ای سوبستراهای این ناقلین را در تجویز همزمان افزایش دهد. به علاوه، تجویز همزمان القاکنندگان P-gp (مثل ریفامپین، یا گیاه سنت جونز) همراه با لدی پاسویر / سوفوسبوویر می‌تواند غلظت پلاسمایی هر دوی این داروها را کاهش دهد.

شایع‌ترین عوارض جانبی در بیمارانی که لوی پاسویر / سوفوسبوویر دریافت می‌کنند، خستگی، سردرد و آستنی می‌باشد.

1. Daclatasvir
2. Elbasvir
3. Ledipasvir

برادی‌کاردی علامتدار شدید در بیمارانی که لدی پاسویر را به همراه سوفوسبوویر و آمیودارون دریافت می‌کنند، گزارش شده است.

اُمبی تاسویر[1]

امبی‌تاسویر تنها به صورت ترکیب دوز ثابت با پاریتاپرویر و ریتوناویر موجود است و برای درمان ژنوتیپ ۴ هپاتیت C به کار می‌رود. همچنین در ترکیب با داسابوویر، پاری‌تاپرویر و ریتوناویر در درمان ژنوتیپ یک به کار می‌رود (جدول ۷-۴۹ را ببینید). مثل عفونت HIV، ریتوناویر به صورت "بوستر" دارویی تجویز می‌شود تا غلظت پلاسمایی پاریتاپرویر را از طریق اثرات آن بر CYP3A افزایش دهد، گرچه بر علیه HCV فعالیت ندارد.

فراهم‌زیستی مطلق امبی‌تاسویر ۴۸٪ است. اوج غلظت پلاسمایی دارو ۵ ساعت بعد از دریافت ترکیب می‌باشد. ۹۹/۹٪ دارو به پروتئین متصل می‌شود. روش متابولیسم آن دفع صفراوی است. امبی تاسویر / پاریتاپرویر / ریتوناویر در بیمارانی که اختلال کبدی متوسط تا شدید دارند، ممنوع است.

امبی تاسویر مهارکنندۀ UGT1A1 است. اگرچه امبی تاسویر توسط سیستم CYP3A متابولیزه نمی‌شود، پاریتاپرویر، ریتوناویر و داسابوویر از این سیستم متابولیزه می‌شوند و برهم کنش‌های دارویی متعددی دارند. تجویز همزمان داروهایی که کلیرانس آنها شدیداً وابسته به CYP3A است، القاکنندگان متوسط تا شدید CYP3A، القاکنندگان قوی CYP2C8 یا مهارکننده‌های قوی CYP2C8 ممنوع هستند.

شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده در بیمارانی که امبی تاسویر دریافت می‌کنند شامل تهوع، خارش و بی‌خوابی است. افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرمی نیز گزارش شده است که به ویژه در خانم‌هایی که همزمان از داروهای ضدبارداری محتوی اتینیل استرادیول مصرف می‌کنند دیده می‌شود.

ولپاتاسویر[2]

ولپاتاسویر تنها به صورت ترکیب با دوز ثابت همراه با سوفوسبوویر موجود است. این دارو اولین رژیم تک قرصی یک بار در روز است که بر همه ژنوتیپ‌ها اثر دارد. در بیمارانی که نارسایی کلیه خفیف تا متوسط دارند یا اختلال کبدی به هر میزانی که دارند، تعدیل دوز لازم نیست. تماس با سوفوسبوویر در بیمارانی که اختلال شدید کلیوی دارند مثل آنهایی که تحت دیالیز هستند، افزایش پیدا می‌کند.

ولپاتاسویر بدون توجه به غذا تجویز می‌شود؛ اوج غلظت پلاسمایی آن ۳ ساعت بعد از دریافت دوز است. این دارو ۹۹٪ < به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. متابولیسم آن با CYP2B6، CYP2C8 و CYP3A4 انجام می‌شود. نیمه عمر انتهایی متوسط دارو ۱۵ ساعت است.

ولپاتاسویر و سوفوسبوویر سوبستراهای P-gp و BCRP هستند. ولپاتاسویر همچنین با OATP1B1 و OATP1B3 منتقل می‌شود. القاکنندگان CYP2C8 یا CYP3A4 (مثل ریفامپین، گیاه سنت جونز، کاربامازپین) می‌توانند غلظت پلاسمایی ولپاتاسویر و یا سوفوسبوویر را کاهش دهند. تجویز همزمان با داروهایی که P-gp و یا BCRP را مهار می‌کنند می‌تواند غلظت ولپاتاسویر و یا سوفوسبوویر را افزایش دهد و داروهایی که CYP2B6، CYP2C8 یا CYP3A4 را مهار می‌کنند می‌توانند غلظت پلاسمایی ولپاتاسویر را افزایش دهند.

شایع‌ترین عوارض جانبی در بیماران دریافت کنندۀ ولپاتاسویر / سوفوسبوویر خستگی و سردرد می‌باشد.

مهارکننده‌های RNA پلی‌مراز NS5B

NS5B، RNA پلی‌مراز وابسته به RNA است که در مرحله پس از ترجمه که برای تکثیر ویروس HCV لازم است، نقش دارد. این آنزیم دارای جایگاهی کاتالیتیک برای اتصال نوکلئوزید است و حداقل چهار جایگاه دیگر دارد که ترکیب غیرنوکلئوزیدی می‌تواند به آنها متصل شده و تغییرات آلوستریک را سبب شود. ساختمان آنزیمی در تمام ژنوتیپ‌های HCV شدیداً محافظت می‌شود و داروهایی که مانع از تأثیر NS5B بر همه شش ژنوتیپ بیماری می‌شوند را مسبب می‌گردد.

دو گروه مهارکنندۀ پلیمراز وجود دارد که بر مراحل مشخص از ساخت RNA عمل می‌کنند. آنالوگ‌های نوکلئوزید / نوکلئوتید (مثل سوفوسبوویر) محل کاتالیتیک NS5B را هدف قرار می‌دهد و در داخل سلول‌های کبدی از طریق فسفریلاسیون به نوکلئوزید تری‌فسفات که با نوکلئوتیدها رقابت می‌کند، فعال شده و منجر به اختتام زنجیره می‌گردد. آنالوگ‌های غیرنوکلئوزیدی (مثل داسابوویر) به عنوان مهارکننده‌های آلوستریک NS5B عمل می‌کنند.

داسابوویر[3]

داسابوویر مهارکنندۀ پلیمراز NS5B غیرنوکلئوزیدی است که تنها به صورت ترکیب دوز ثابت با امبی‌تاسویر، پاریتاپرویر و ریتوناویر در درمان ژنوتیپ ۱ هپاتیت C موجود است. ریتوناویر به عنوان بوستر دارویی برای افزایش غلظت پلاسمایی پاریتاپرویر عمل می‌کند.

1. Ombitasvir
2. Velpatasvir
3. Dasabuvir

فراهم‌زیستی مطلق داسابوویر ۷۰٪ است. اوج غلظت پلاسمایی دارو ۴ ساعت بعد از دریافت دارو است. بیشتر از ۹۹/۵٪ دارو به پروتئین متصل می‌شود. راه اولیه متابولیسم آن از طریق CYP2C8 و نیز CYP3A است. این ترکیب در بیماران مبتلا به اختلال کبدی متوسط تا شدید منع مصرف دارد.

متابولیسم پاریتاپرویر، ریتوناویر و داسابوویر از طریق سیستم CYP3A رخ می‌دهد و چندین واکنش بالقوه دارویی دارد. تجویز همزمان ترکیبات دارویی که کلیرانس آنها شدیداً وابسته به CYP3A، القاءکنندگان متوسط تا شدید CYP3A، القاکنندگان قوی CYP2C8 یا مهارکنندگان قوی CYP2C8 هستند، ممنوع می‌باشد.

شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده در بیماران دریافت کنندهٔ داسابوویر شامل تهوع، خارش و بی‌خوابی بود. افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرمی نیز گزارش شده است که به ویژه در خانم‌هایی که از داروهای ضدبارداری خوراکی محتوی اتینیل استرادیول مصرف می‌کنند، رخ می‌دهد.

سوفوسبوویر[1]

آنالوگ نوکلئوتیدی سوفوسبوویر در ترکیب با چندین داروی ضد HCV تجویز می‌شود که شامل داکلاتاسویر، سیمپرویر پگ اینترفرون آلفا و ریباویرین یا ریباویرین به تنهایی هستند. این دارو همچنین به صورت ترکیب با دوز ثابت همراه با لدی پاسویر برای درمان ژنوتیپ‌های ۱، ۴، ۵ و ۶ هپاتیت C در دسترس است.

سوفوسبوویر پیش‌دارویی است که سریعاً بعد از دریافت به GS-331007 تبدیل می‌شود که توسط سلول‌های کبدی به طور مؤثر برداشت شده و کیناز سلولی آن را به آنالوگ یوریدین فعال، شکل ´5- تری‌فسفات GS-461203 تبدیل می‌کند. تری‌فسفات توسط HCV RNA پلی‌مراز به داخل زنجیرهٔ بلند RNA وارد شده و منجر به اختتام زنجیره می‌گردد.

تجویز سوفوسبوویر ربطی به غذا ندارد. اوج غلظت پلاسمایی آن ۱-۰/۵ ساعت بعد از دریافت دوز است. ۶۵-۶۱٪ دارو به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود و در کبد متابولیزه می‌گردد. کلیرانس کلیوی اصلی‌ترین راه دفع دارو برای GS-331007 است. نیمه عمر انتهایی متوسط سوفوسبوویر و GS-331007 به ترتیب ۰/۴ و ۲۷ ساعت است. در بیماران مبتلا به نارسایی خفیف تا متوسط کلیه یا هر میزان نارسایی کبدی نیازی به تعدیل دوز نیست. میزان سوفوسبوویر در بیماران مبتلا به اختلال شدید کلیوی مثل آنها که تحت دیالیز هستند، افزایش یابد.

سوفوسبوویر سوبسترای ناقل دارویی P-gp است بنابراین، القاکنندگان قوی P-gp در روده می‌توانند غلظت سوفوسبوویر را کاهش دهند و نباید به صورت همزمان تجویز شوند.

سوفوسبوویر معمولاً به خوبی تحمل می‌شود. از آنجا که این دارو همیشه همراه با سایر داروهای ضدویروسی تجویز می‌شود، تشخیص عوارض جانبی اختصاصی دارو مشکل است. در بیمارانی که سوفوسبوویر و لدی پاسویر مصرف می‌کنند، شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده، خستگی، سردرد و آستنی است. موارد نادری از برادی‌کاردی علامتدار در بیمارانی که سوفوسبوویر و آمیوداورون را در ترکیب با سایر DAAها مصرف می‌کنند، به ویژه در آنها که بتابلوکر مصرف می‌کنند و یا بیماری‌های همراه قلبی و یا بیماری کبدی پیشرفته دارند گزارش شده است.

مهارکننده‌های پروتئاز NS3/4A

مهارکننده‌های پروتئاز NS3/4A مهارکننده‌های سرین پروتئاز NS3/4A هستند که آنزیم درگیر در پردازش و تکثیر بعد از ترجمه HCV است (شکل ۴-۴۹).

گرازوپرویر[2]

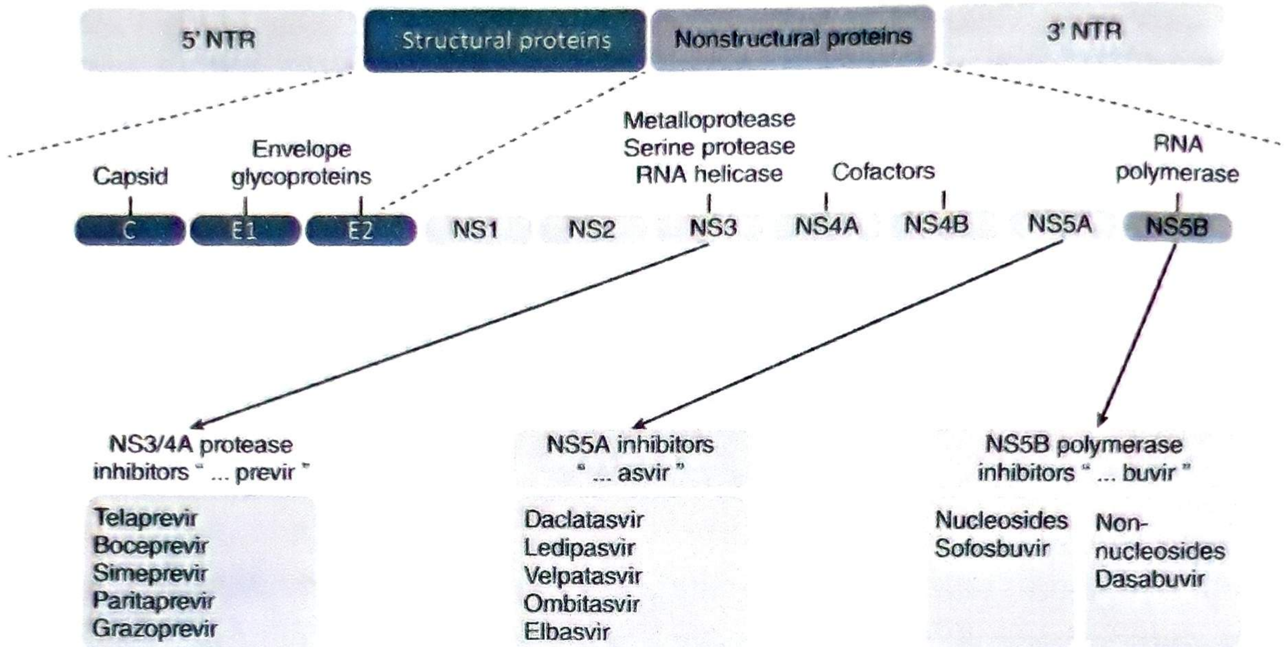
گرازوپرویر مهارکنندهٔ قوی پروتئاز برای تمام ژنوتیپ‌ها است که به صورت برگشت‌پذیر به پروتئاز NS3/4Aهپاتیت C متصل می‌شود. این دارو به دلیل فعالیت پان‌ژنوتیپی که دارد از بقیه مهارکننده‌های پروتئاز نسل‌های قبل جدا است و فعالیت خوب آن برضد برخی از واریانت‌های مهم وابسته به مقاومت (D168Y و R155K) منجر به شکست مهارکننده‌های پروتئاز نسل اول می‌گردد. این دارو تنها در ترکیب با الباسویر برای درمان ژنوتیپ او ۱ و ۴ هپاتیت C موجود است.

مصرف گرازوپرویر ربطی به غذا ندارد. سطح دارو بعد از مصرف خوراکی در مبتلایان به HCV، دو برابر بیشتر از افراد سالم می‌باشد. اوج غلظت پلاسمایی دارو ۲ ساعت پس از مصرف دارو حاصل می‌شود. گرازوپرویر شدیداً به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود (۹۸/۸٪) واغلب در داخل کبد توزیع می‌شود که احتمالاً از طریق ناقل فعال به وسیله ناقلین جذب کبدی OATP1B1/3 تسهیل می‌شود. قسمتی از این دارو با متابولیسم اکسیداتیو از طریق CYP3A حذف می‌شود و عمدهٔ آن از طریق مدفوع دفع می‌شود. نیمه عمر انتهایی جغرافیایی متوسط آن ۳۱ ساعت است.

الباسویر / گرازوپرویر را نباید در بیمارانی که اختلال کبدی متوسط تا شدید دارند یا در ترکیب با مهارکننده‌های پلی‌پپتیدهای

1. Sofosbuvir

2. Grazoprevir



شکل ۴-۴۹. ژنوم HCV و اهداف بالقوه عملکرد دارو. C، E1، E2 و ...، فراورده‌های پروتئینی ژن‌های خاص؛ NUCS، مهارکننده‌های نوکلئوزید؛ Non-Nucs، مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی.

ناقل آنیون آلی (OATP1B1/3) 1B1/3، القاکنندگان یا مهارکنندگان قوی CYP3A یا افاویرنز تجویز کرد.

شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده حین درمان با الباسویر / گرازوپرویر، خستگی، سردرد و تهوع است. افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرمی ممکن است رخ دهد.

پاریتاپرویر[1]

پاریتاپرویر تنها ترکیب با دوز ثابت موجود است که همراه با امبی‌تاسویر و رتیوناویر در درمان ژنوتیپ ۴ هپاتیت C و برای درمان ژنوتیپ ۱ همراه با داسابوویر تجویز می‌شود. ریتوناویر به عنوان بوستر دارویی پاریتاپرویر از طریق تأثیر آن بر متابولیسم CYP عمل می‌کند، گرچه بر ضد HCV اثری ندارد.

فراهمی‌زیستی مطلق پاریتاپرویر ۵۳٪ است. اوج غلظت پلاسمایی آن ۵-۴ ساعت بعد از مصرف ترکیب می‌باشد. تقریباً ۹۸٪ دارو به پروتئین متصل می‌شود. مسیر اصلی متابولیسم آن از طریق CYP3A4 و نیز CYP3A5 است. امبی‌تاسویر / پاریتاپرویر /ریتوناویر در بیمارانی که اختلال متوسط تا شدید کبدی دارند، ممنوع است.

متابولیسم پاریتاپرویر، ریتوناویر و داسابوویر از طریق سیستم CYP3A است که تداخلات دارویی زیادی دارد. تجویز همزمان آن با داروهایی که کلیرانس آنها شدیداً وابسته به CYP3A هستند، القاکنندگان متوسط تا شدید CYP3A، القاکنندگان قوی CYP2C8 یا مهارکنندگان قوی CYP2C8 ممنوع است.

شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده در بیمارانی که پاریتاپرویر دریافت می‌کنند، تهوع، خارش و بی‌خوابی است. افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرمی نیز به ویژه در خانم‌هایی که از داروهای ضدبارداری محتوی اتینیل استرادیول استفاده می‌کنند، دیده می‌شود.

سیمپرویر[2]

سیمپرویر یکی از قدیمی‌ترین مهارکننده‌های پروتئاز بود اما، مهارکنندهٔ پروتئاز HCV نسل دوم به شمار می‌آید چون میل اتصال بالا و اختصاصیت برای NS3/4A دارد. این دارو در ترکیب با سوفوسبوویر با یا بدون ریباویرین در درمان ژنوتیپ 1 هپاتیت C یا در ترکیب با پگ اینترفرون آلفا و ریباویرین تجویز می‌شود. سیمپرویر باید با غذا مصرف شود تا جذب آن حداکثر شود. فراهمی زیستی مطلق متوسط آن ۶۲٪ است. اوج غلظت پلاسمایی آن ۶-۴ ساعت بعد از مصرف دارو است. این دارو شدیداً به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود (۹۹٪<)، در کبد از مسیر CYP3A متابولیزه شده و دفع صفراوی دارد. سیمپرویر در مبتلایان به اختلال متوسط تا شدید کبدی توصیه نمی‌شود چون سطح دارو در آنها ۵-۲ برابر بالا می‌رود. به علاوه، سطح متوسط سیمپرویر در بیماران نژاد

1. Paritaprevir

2. Simprevir

آسیای شرقی در مقایسه با سفیدپوستان سه برابر بیشتر است و منجر به افزایش بروز عوارض جانبی می‌شود.

سیمپرویر یک سوبسترا و مهارکنندۀ خفیف CYP3A و سوبسترا و مهارکنندۀ P-gp و OATP1B1β است. مصرف همزمان مهارکننده یا القاکننده‌های متوسط یا قوی CYP3A می‌تواند غلظت پلاسمایی سیمپرویر را به میزان قابل ملاحظه افزایش یا کاهش دهد.

در بیماران ژنوتیپ 1a، پلی‌مورفیسم NS3A Q80K با کاهش قابل ملاحظۀ SVR در هفته ۱۲ در بیماران تحت درمان با سیمپرویر همراه با پگ اینترفرون و ریباویرین همراه است. بنابراین، غربالگری پایه برای جهش Q80K قبل از شروع درمان توصیه می‌شود.

سیمپرویر معمولاً به خوبی تحمل می‌شود. حساسیت به نور و بثورات پوستی که گاهی شدید هستند گزارش شده‌اند، خارش یا تهوع نیز ممکن است رخ دهد. افزایش گذرا و خفیف بیلی‌روبین به دنبال مصرف سیمپرویر به دلیل کاهش حذف بیلی‌روبین رخ می‌دهد که به دلیل مهار ناقلین کبدی OATP1B1 و MRP2 است ولی هیچ الگویی که سمیت کبدی را پیشنهاد کند، مشاهده نشده است. از آنجا که سیمپرویر محتوی جزء سولفا است در بیمارانی که سابقه حساسیت به سولفا دارند، باید با احتیاط مصرف شود.

ریباویرین (Ribavirin)

ریباویرین یک آنالوگ گوانوزین است که در درون سلول توسط آنزیم‌های سلول میزبان، فسفریله می‌شود. اگرچه مکانیسم عمل آن به طور کامل روشن نشده است، به نظر می‌رسد که: مانع ساخت گوانوزین تری‌فسفات می‌شود، سرپوش‌گذاری (capping) mRNA ویروسی را مهار می‌کند و RNA پلی‌مراز وابسته به RNA ویروسی را در ویروس‌های مشخصی مهار می‌کند. ریباویرین تری‌فسفات، همانندسازی مجموعه وسیعی از ویروس‌های DNA و RNA را مهار می‌کند، از جمله: آنفلوانزا A و B، پاراآنفلوانزا، ویروس سن سی‌شیال تنفسی، پارامیکسوویروس‌ها، HCV و HIV-1.

فراهمی‌زیستی خوراکی مطلق ریباویرین حدود ۴۵ تا ۶۴ درصد است، با غذاهای پرچرب افزایش می‌یابد و با تجویز همزمان آنتی‌اسیدها کاهش پیدا می‌کند. اتصال به پروتئین پلاسمایی قابل اغماض است، حجم توزیع زیادی دارد، و سطح دارو در مایع مغزی – نخاعی در حدود ۷۰٪ سطح پلاسمایی می‌باشد. از آنجا که دفع دارو به طور عمده از طریق ادرار صورت می‌گیرد، کلیرانس آن در بیمارانی که کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰mL/min دارند کاهش می‌یابد.

دوزهای بالاتر ریباویرین (۱۰۰۰–۱۲۰۰mg/d به جای ۸۰۰mg/d) یا درمان طولانی‌تر یا هر دو می‌توان استفاده کرد. این مطلب را باید در برابر افزایش احتمال سمیت دارویی قرار داد. تقریباً ۱۰–۲۰٪ از بیماران دچار آنمی همولیتیک وابسته به دوز می‌گردند که معمولاً در هفته اول درمان است. سایر عوارض جانبی عبارتند از افسردگی، خستگی، تحریک‌پذیری، راش، سرفه، بی‌خوابی، تهوع و خارش. کنتراندیکاسیون‌های مطلق درمان با ریباویرین عبارتند از آنمی، مرحله انتهایی نارسایی کلیه، بیماری عروقی شدید و حاملگی. ریباویرین در حیوانات تراتوژنیک و امبریوتوکسیک در سلول‌های پستانداران جهش‌زا می‌باشد. بیمارانی که از این دارو استفاده می‌کنند . بنابراین، دو شکل مؤثر روش جلوگیری از بارداری توسط هر دو طرف (خانم و آقا) باید حین درمان و تا چندین ماه بعد از آن استفاده شود.

مصرف همزمان ریباویرین و دیدانوزین سبب افزایش قابل ملاحظۀ سطوح دیدانوزین می‌شود. مصرف همزمان با آزاتیوپرین منجر به سمیت مغز استخوان به دلیل تجمع آزاتیوپرین در آن می‌شود.

■ داروهای ضدآنفلوانزا

سویه‌های ویروس آنفلوانزا را به وسیله پروتئین‌های مرکزی آنها (یعنی A، B یا C)، گونه‌های منشأ (برای مثال مرغی، خوکی)، و محل جغرافیایی جداسازی ویروس طبقه‌بندی می‌کنند. آنفلوانزای A، تنها سویه‌ای که باعث پاندمی می‌شود را براساس پروتئین‌های سطحی به انواع ۱۶H (هماگلوتینین) و ۹N (نورآمینیداز) طبقه‌بندی می‌کنند. اگرچه ویروس‌های آنفلوانزای B معمولاً فقط انسان‌ها را آلوده می‌کنند، ویروس‌های آنفلوانزای A می‌توانند انواعی از میزبان‌های حیوانی از جمله پرندگان را آلوده کنند. زیرگروه‌های کنونی آنفلوانزای A که در میان مردم سرتاسر جهان در گردش هستند عبارتند از H1N1، H1N2، و H3N2. اگرچه زیرگروه‌های آنفلوانزای مرغی معمولاً اختصاص به گونه دارند اما گهگاه از سد گونه‌ها گذشته و انسان و گربه را آلوده می‌کنند. ویروس‌های زیرگروه H5 و H7 (مثل H5N1 و H7N9 ممکن است به سرعت در میان ماکیان دچار جهش شوند و از شکل کم پاتوژن به شکل شدیداً پاتوژن تبدیل شوند و اخیراً میزبان خود را گسترش داده‌اند تا هم انسان‌ها و هم ماکیانی را آلوده کنند. تا حال، گسترش ویروس‌های پرندگان از انسان به انسان نادر، محدود، و موقت بوده است. ۵ داروی ضدآنفلوانزا جهت استفاده تأیید شده‌اند: ۳ تای آنها مهارکنندۀ نورآمینیداز (اسلتامیویر خوراکی، زانامیویر استنشاقی، پرامیویر IV) و دو دارو آدامانتان هستند (آمانتادین، ریمانتادین) . درمان در افرادی که عفونت شدید دارند و یا در معرض بالای عوارض می‌باشند، توصیه می‌شود. مهارکننده‌های نورآمینیداز بر ضد آنفلوانزای A و B هر دو فعال هستند و اخیراً سطوح کمی از

مقاومت دیده شده است، آدامانتان‌ها تنها بر ضد ویروس‌های انفلوانزای A مؤثر هستند و در چندین فصل اخیر سطح مقاومت زیادی (<۹۹٪) در مقابل هر دو آنفلوانزای H3N2 و آنفلوانزای AH1N1 وجود داشت.

زانامیویر و اسلتامیویر

زانامیویر و اسلتامیویر که مهارکننده‌های نورآمینیداز هستند، آنالوگ‌های اسید سیالیک بوده و مانع آزادشدن ویروس‌های آنفلوانزا از سلول‌های آلوده به سلول‌های جدید میزبان می‌شوند و بدین ترتیب از گسترش عفونت در دستگاه تنفسی جلوگیری می‌کنند. این داروها به صورت رقابتی و قابل برگشت با محل فعال آنزیم جهت مهار فعالیت نورآمینیداز ویروسی در غلظت‌های پایین نانومولار تداخل دارند. مهار نورآمینیداز ویروسی منجر به اتصال ویریون‌های جدید آنفلوانزا به یکدیگر و به غشای سلول آلوده می‌گردد. از آنجایی که تکثیر ویروس ۷۲-۲۴ ساعت پس از شروع بیماری به اوج خود می‌رسد لذا تجویز زودهنگام آنها از اهمیت برخوردار است.

زمانی که یک دوره درمانی ۵ روزه، ۴۸ ساعت پس از شروع علایم (75mg دو بار در روز) آغاز می‌گردد، طول مدت علایم بیماری، ریزش ویروسی و تیترویروس، و میزان عوارض کاهش می‌یابد. پروفیلاکسی روزانه (75mg یک بار در روز) ۹۰-۷۰٪ در پیشگیری از بیماری بعد از مواجهه مؤثر است.

اسلتامیویر یک پیش‌داروی خوراکی است که توسط استرازهای کبد فعال شده و در سرتاسر بدن به طور گسترده پخش می‌گردد. فراهم‌زیستی خوراکی حدوداً ۸۰٪ است، اتصال به پروتئین پلاسما پایین است و غلظت آن در گوش میانی و مایع سینوس مشابه غلظت آن در پلاسما است. نیمه عمر اسلتامیویر ۱۰-۶ ساعت است و دفع آن عمدتاً از طریق فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی است. پروبنسید پاکسازی کلیوی را ۵۰٪ کاهش می‌دهد. غلظت سرمی اسلتامیویر کربوکسی‌لات، متابولیت فعال اسلتامیویر با کاهش عملکرد کلیوی افزایش می‌یابد. به همین دلیل دوز دارو باید در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه تنظیم گردد. عوارض جانبی بالقوه عبارتند از تهوع، استفراغ، و سردرد. مصرف این دارو با غذا با جذب آن تداخل نداشته و ممکن است تهوع و استفراغ را کاهش دهد. خستگی و اسهال نیز گزارش شده‌اند و به نظر می‌رسد در مصرف پروفیلاکتیک شایع‌تر باشند. بثورات نادر هستند. حوادث عصبی روانی گذرا (آسیب خودی یا delirium)گزارش شده است به ویژه در نوجوانان و بالغین ساکن ژاپن.

زانامیویر مستقیماً از طریق استنشاق وارد دستگاه تنفس می‌شود. ۲۰-۱۰٪ از ترکیب فعال به ریه‌ها رسیده و بقیه در حلق دهانی رسوب می‌کنند. تخمین می‌زنند غلظت دارو در دستگاه تنفسی بیش از ۱۰۰۰ برابر ۵۰٪ غلظت مهاری نورآمینیداز باشد، و نیمه عمر ریوی دارو ۲/۸ ساعت است. ۱۵-۵٪ از کل دوز (10mg دوبار در روز به مدت ۵ روز برای درمان و 10mg یک بار در روز برای پیشگیری) جذب شده و با حداقل متابولیسم در ادرار دفع می‌گردد. عوارض جانبی بالقوه عبارتند از سرفه، برونکواسپاسم (گاهاً شدید)، کاهش قابل برگشت در عملکرد ریوی و ناراحتی موقت بینی و گلو. تجویز زانامیویر برای بیماران مبتلا به بیماری زمینه‌ای راه‌های تنفسی توصیه نمی‌گردد.

همچنین مقاومت به اسلتامیویر و زانامیویر ممکن است در طول درمان به وجود آید و قابل انتقال است، ارزیابی نزدیک به ۱۰۰٪ ویروس آنفلوانزای B و بیشتر از ۹۸٪ زنجیره‌های H1N1 ، H3N2 توسط مرکز کنترل بیماری‌ها در فاصله‌ی سال‌های ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۵ استعداد آنها را به هر دو دارو نشان داد.

پرامیویر[1]

پرامیویر مهارکنندهٔ نورآمینیداز است که آنالوگ سیکلوپنتان می‌باشد و در درمان انفلوانزای A و B هر دو به کار می‌رود. در درمان آنفلوانزای حاد بدون عارضه در بالغین با تک دوز 600mg وریدی تأیید شده است. همانند سایر مهارکننده‌های نورآمینیداز، درمان زودرس بهینه است (در عرض ۴۸ ساعت).

کمتر از ۳۰٪ دارو به پروتئین متصل می‌شود. پرامیویر در انسان‌ها به میزان قابل ملاحظه‌ای متابولیزه نمی‌شود و راه اصلی حذف دارو کلیه است. تعدیل دوز در نارسایی کلیه ضرورت دارد. نیمه عمر حذفی به دنبال تجویز IV دارو تقریباً ۲۰ ساعت است.

عارضه اصلی دارو اسهال است گرچه واکنش‌های افزایش حساسیت شدید پوستی (مثل سندرم استیون جانسون، اریتم مولتی فورم) نیز به ندرت گزارش شده است. به علاوه، مثل سایر مهارکننده‌های نورآمینیداز، افزایش احتمال توهم، هذیان و رفتار غیرطبیعی در مبتلایان به آنفلوانزا که پرامیویر مصرف می‌کنند، گزارش شده است.

آمانتادین و ریمانتادین

آمانتادین (۱- آمینوآدامانتان هیدروکلراید) و مشتق α- متیل آن یعنی ریمانتادین[2]، آمین‌های سه‌حلقه‌ای هستند که کانال یون پروتون M_2 ویروس را مسدود ساخته و برداشته شدن پوشش RNA ویروسی را در سلول‌های میزبان آلوده، مهار می‌کنند و به این ترتیب از همانندسازی آن پیشگیری می‌کنند. این داروها فقط علیه ویروس آنفلوانزای A مؤثر هستند. ریمانتادین در آزمایشگاه

1. Peramivir
2. rimantadine

۱۰-۴ برابر فعال‌تر از آمانتادین است. آمانتادین به خوبی جذب و به میزان ۶۷٪ به پروتئین متصل می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی آن ۱۲ تا ۱۸ ساعت است و بسته به کلیرانس کراتینین تغییر می‌کند. ریمانتادین در حدود ۴۰٪ به پروتئین متصل می‌شود و نیمه عمر آن ۲۴ تا ۳۶ ساعت است. غلظت ریمانتادین در موکوس بینی ۵۰٪ بیش از غلظت پلاسمایی است و در مایع مغزی - نخاعی ۵۲ تا ۹۶ درصد سطح سرمی است. آمانتادین به صورت متابولیزه نشده در ادرار دفع می‌شود، در حالی که ریمانتادین قبل از دفع ادراری متحمل متابولیسم وسیعی از طریق هیدروکسیلاسیون، کونژوگاسیون و گلوکورونیداسیون می‌گردد. کاهش دوز هر دارو در سنین بالا، نارسایی کلیوی و در مورد ریمانتادین در بیماران مبتلا به نارسایی قابل توجه کبدی لازم است.

هم آمانتادین و هم ریمانتادین، در صورت عدم وجود مقاومت، در جلوگیری از بیماری بالینی تقریباً ۹۰-۷۰٪ با شروع درمان قبل از ابتلا به بیماری حفاظت کننده هستند. هر دو دارو هنگامی که طی ۲-۱ روز پس از شروع علایم بالینی آنفلوانزا آغاز شوند موجب کاهش علائم بالینی برای ۲-۱ روز می‌گردند. هر چند به دلیل شیوع بالای مقاومت به هر دو دارو در ویروس آنفلوانزای H1N1 و H3N2، آنها دیگر برای درمان یا پیشگیری از آنفلوانزا به کار نمی‌روند.

شایع‌ترین عوارض جانبی آنها عبارتند از عدم تحمل گوارشی (تهوع و بی‌اشتهایی) و شکایات دستگاه عصبی مرکزی (مانند عصبانیت، اختلال در تمرکز، سبکی سر، بی‌خوابی). عوارض خطرناک‌تر آن (تغییرات رفتاری شدید، derlirium، توهم، آژیته بودن و صرع) ممکن است ناشی از تغییر انتقال عصبی دوپامین باشد (فصل ۲۸). این عوارض با مصرف ریمانتادین کمتر از آمانتادین روی می‌دهند. این عوارض مرتبط با غلظت بالای پلاسمایی است و ممکن است در بیماران با نارسایی کلیوی، اختلالات صرع یا در سن بالا شیوع بیشتری داشته باشد و ممکن است با تجویز همزمان آنتی‌هیستامین‌ها، داروهای آنتی‌کولینرژیک، هیدروکلرتیازید و تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول افزایش یابد. تظاهرات بالینی فعالیت آنتی‌کولینرژیک دارو ممکن است با غلظت‌های پلاسمایی حاد و بالای آمانتادین روی دهند. هر دو دارو در جوندگان تراتوژنیک و امبریوتوکسیک بوده و نقایص هنگام تولد به دنبال مواجهه طی حاملگی گزارش شده‌اند.

داروهای تحقیقاتی

ترکیب وریدی **زانامیویر**[1] در کارآزمایی‌های بالینی در حال بررسی است و جهت استفادهٔ مطالعاتی قابل تهیه از تولیدکننده است.

1. Zanamivir

مهارکننده‌های طولانی اثر نورآمینیداز، **لانی نامیویر اکتانوات (Laninamivir octanoate)**، ممکن است برعلیه ویروس مقاوم به اسلتامیویر فعالیت داشته باشد. **DAS181** یک داروی ضدویروسی متوجه میزبان است که برضد انفلوانزا و پارافلوانزا اثر می‌کند و با حذف گیرنده‌ی ویروسی (اسید سیالیک) از ساختارهای گلیکان مجاور، عمل می‌کند.

■ سایر داروهای ضدویروس

اینترفرون‌ها

اینترفرون‌ها برای اندیکاسیون‌های بالینی مختلفی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. علاوه بر عفونت‌های HBV و HCV (به داروهای ضدهپاتیت توجه شود)، تزریق داخل ضایعه‌ای اینترفرون α-2b یا α-n3 ممکن است در درمان کوندیلوماتا آکومیناتا (فصل ۶۱) مفید باشد.

ریباویرین

علاوه بر تجویز خوراکی جهت عفونت هپاتیت C به همراه اینترفرون آلفا (به داروهای ضدهپاتیت توجه شود)، ریباویرین آئروسل شده توسط نبولایزر (۲۰ mg/mL برای ۱۸-۱۲ ساعت در روز به صورت مداوم) به کودکان و اطفال مبتلا به برونشیولیت یا پنومونی ناشی از ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی (RSV) تجویز می‌شود و شدت و مدت ناخوشی آنها را کاهش می‌دهد. جذب سیستمیک اندک (کمتر از ۱ درصد) است. ریباوین آئروسل ممکن است موجب تحریک ملتحمه یا برونش گردد و داروی آئروسل می‌تواند بر روی لنزهای تماسی رسوب کند. ریباویرین تراتوژنیک و برای جنین سمی است. کارکنان مراقبت بهداشتی و زنان باردار باید در مقابل مواجهه طولانی استنشاقی حفاظت شوند. ریباورین برضد تعدادی از ویروس‌ها از جمله Lassa، West Nile، سرخک، آنفلوانزا و پارانفلوانزا در محیط آزمایشگاه مؤثر است. اما، یافته‌های بالینی که نشان دهندهٔ تأثیر آن باشد، کافی نیست.

پالیویزوماب (Palivizumab)

پالیویزوماب یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی شده است که علیه یک اپی‌توپ در محل آنتی‌ژن A بر روی پروتئین سطحی F در سطح RSV فعال می‌باشد. اخیراً این دارو برای پیشگیری از عفونت RSV در شیرخواران و اطفال در معرض خطر زیاد (نظیر شیرخواران نارس) و افراد دچار دیسپلازی برونشی - ریوی و بیماری مادرزادی قلب مجاز دانسته شده است. در یک تحقیق کنترل شده با دارونما مشخص گردید که تزریقات عضلانی ماهی یک بار (15mg/kg)

برای ۵ ماه در آغاز فصل شیوع RSV صورت می‌گیرد، موارد بستری ناشی از RSV را تا ۵۵٪ و نیاز به اکسیژن مکمل، شدت بیماری و نیاز به مراقبت‌های ویژه را کاهش می‌دهد. اگرچه سویه‌های مقاوم در آزمایشگاه جدا شده‌اند، اما هیچ سویه مقاومی در بالین بیماران شناسایی نشده است. عوارض جانبی بالقوه عبارتند از عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، تب، رینیت، بثورات پوستی، اسهال، استفراغ، سرفه، اوتیت میانی و افزایش سطح سرمی آمینوترانسفرازها.

تعدادی از داروهای دیگر جهت درمان و پیشگیری در بیماران با عفونت RSV شامل RNAi(RNA interference) درمانی ALN-RSVO1، و بنزودیازپین RSV604 است.

مهارکننده‌های کوچک مولکول که با اتصال RSV از طریق واکنش با پروتئین F ویروس RSV (مثل GS-5805) و آنالوگ خوراکی نوکلئوزید ALS-008176 تداخل می‌کند.

ایمی‌کیمود (Imiquimod)

ایمی‌کیمود یک تعدیل‌کننده پاسخ ایمنی است که نشان داده شده در درمان موضعی زگیل‌های تناسلی خارجی و ناحیه پرینه (کوندیلوما آکومیناتوم، فصل ۶۱) مؤثر است. کرم ۵٪ آن سه بار در هفته به کار برده می‌شود و ۱۰-۶ ساعت بعد شسته می‌شود. به نظر می‌رسد موارد عود بیماری نسبت به درمان‌های ریشه‌کن‌کننده کمتر است. ایمی‌کیمود علیه مولوسکوم کونتاژیوزوم نیز مؤثر است اما برای این استفاده در آمریکا مجوز ندارد. واکنش‌های پوستی موضعی شایع‌ترین عارضه جانبی هستند که در عرض چند هفته پس از شروع درمان برطرف می‌شوند. اما، تغییرات پیگمانی پوست ممکن است پابرجا بمانند. عوارض جانبی سیستمیک نظیر خستگی و سندرم شبه آنفلوانزا گهگاه گزارش شده‌اند.

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Abacavir	Generic, Ziagen
Abacavir/lamivudine	Epzicom
Abacavir/lamivudine/zidovudine	Trizivir
Acyclovir	Generic, Zovirax
Adefovir	Generic, Hepsera
Amantadine	Generic, Symmetrel
Atazanavir	Reyataz
Boceprevir	Victrelis
Cidofovir	Generic, Vistide
Darunavir	Prezista (must be taken with ritonavir)
Delavirdine	Rescriptor
Didanosine (dideoxyinosine, ddI)	Generic, Videx, Videx-EC
Docosanol	Abreva (over-the-counter)
Efavirenz	Sustiva
Emtricitabine	Emtriva
Emtricitabine/tenofovir	Truvada
Emtricitabine/tenofovir/efavirenz	Atripla
Enfuvirtide	Fuzeon
Entecavir	Baraclude
Etravirine	Intelence
Famciclovir	Generic, Famvir
Fosamprenavir	Lexiva
Foscarnet	Generic, Foscavir
Ganciclovir	Generic, Cytovene
Imiquimod	Generic, Aldara, others
Indinavir	Crixivan
Interferon alfa-2a	Roferon-A
Interferon alfa-2b	Intron-A
Interferon alfa-2b/ribavirin	Rebetron
Interferon alfa-n3	Alferon N
Interferon alfacon-1	Infergen
Lamivudine	Generic, Epivir, Epivir-HBV
Lamivudine/zidovudine	Combivir
Lamivudine/abacavir/zidovudine	Trizivir
Lopinavir/ritonavir	Kaletra
Maraviroc	Selzentry
Nelfinavir	Viracept
Nevirapine	Generic, Viramune
Oseltamivir	Tamiflu

منابع

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)-Infectious Diseases Society of America (IDSA): Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. www.hcvguidelines.org.

Günthard HF et al: Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA 2014;312:410.

Medical Letter: Antiviral drugs. Med Lett Drugs Ther 2013;11:19.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. https://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines.

Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission: Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. https://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf.

Terrault NA et al: AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Hepatology 2016;63:261.

RELEVANT WEBSITES

https://www.aidsinfo.nih.gov
www.hiv-druginteractions.org
www.hivinsite.com
www.iasusa.org
www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs

پاسخ مطالعهٔ موردی

درمان توأم ضدویروسی علیه HIV و HBV در این بیمار به علت سطح بالای ویروسی و شمارش پایین CD4 ضروری است. با این وجود مصرف متادون و مصرف الکل زیاد باید با احتیاط صورت گیرد. تنوفوویر، امتری‌سیتابین (مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوتیدی و نوکلئوزیدی) انتخاب خوبی در رژیم اولیه است که هر دو علیه HIV-1 و HBV فعال است اما با متادون تداخل ندارد. به صورت یک بار در روز و با دوز غیرقابل تغییر به کار می‌رود. مهارکنندهٔ زنجیره‌ای مثل رالتگراویر یا دولوتگراویر یا ترکیب تقویت شدهٔ داروناویر / ریتوناویر می‌تواند اضافه شود. داروهای جایگزین دیگر نیز وجود دارد. قبل از شروع این رژیم، عملکرد کبد و کلیه و سطح HBV DNA باید ارزیابی شود، بیمار باید از نظر هپاتیت A و C غربالگری شود و بررسی دانسیته معدنی استخوان نیز لازم است. باید حاملگی رد شود زیرا نباید افاویرنز در حاملگی مصرف گردد و لزوم مشاوره در این زمینه وجود دارد. پرهیز از الکل باید توصیه شود. به علت کاهش سطح متادون در مصرف داروناویر باید بیمار تحت نظر باشد و دوز متادون را می‌توان افزایش داد. نهایتاً به بیمار باید در مورد قطع ناگهانی این داروها آگاهی داد که می‌تواند موجب شعله‌ورشدن حاد هپاتیت شود.

فصل

۵۰

داروهای ضد میکروبی متفرقه؛ گندزداها؛ ضدعفونی کننده‌ها؛ سترون‌سازها

Camille E. Beauduy, PharmD, & Lisa G. Winston, MD*

مطالعهٔ موردی

یک مرد ۵۶ ساله به دلیل ابتلا به پنومونی اکتسابی از جامعه، در ICU بستری شده است. در پی دریافت سفتریاکسون و آزیترومایسین، وضعیت بالینی بیمار به سرعت بهبود می‌یابد و به اتاق نیمه‌خصوصی منتقل می‌شود. پس از گذشت ۷ روز، بیمار به اسهال شدید با ۸ حرکت روده‌ای در دقیقه، دچار می‌شود؛ اما از سایر جهات پایدار است. آزمایش مدفوع، عفونت *کلستریدیوم دیفیسیل* را تأیید می‌کند. درمان مناسب برای اسهال بیمار چیست؟ بیمار به اتاق یک تخته منتقل می‌شود. به نظر شما چه ماده‌ای برای ضدعفونی کردن اتاق قبلی بیمار باید انتخاب شود؟ چرا؟

■ مترونیدازول، فیداکسومایسین، ریفاکسیمین، موپیروسین، پلی‌میکسین‌ها، ضدعفونی کننده‌های ادراری

مترونیدازول[1]

مترونیدازول یک داروی نیتروایمیدازول ضد تک‌یاخته است (فصل ۵۲) که فعالیت ضدباکتریایی قوی علیه بی‌هوازی‌ها - از جمله گونه‌های *کلستریدیوم* و *باکتروئید* نیز دارد. مترونیدازول به صورت انتخابی توسط باکتری‌های بی‌هوازی و برخی تک‌یاخته‌های حساس برداشت می‌شود. به دنبال برداشت توسط باکتری‌های بی‌هوازی، در اثر واکنش با فرودوکسین احیاشده، به صورت غیرآنزیمی احیا می‌شود. محصول این فرایند احیا تشکیل مواد سمی برای سلول‌های بی‌هوازی بوده و امکان تجمع انتخابی آنها در باکتری‌های بی‌هوازی فراهم می‌شود. ورود متابولیت‌های مترونیدازول به داخل مولکول DNA، باعث ناپایداری آنها می‌شود. این اثر تنها زمانی رخ می‌دهد که مترونیدازول به صورت نسبی احیا شده باشد و از آنجایی که فرایند احیای مترونیدازول معمولاً تنها در سلول‌های بی‌هوازی اتفاق می‌افتد، تأثیر نسبتاً ناچیزی بر روی سلول‌های انسان یا باکتری‌های هوازی دارد.

مترونیدازول پس از تجویز خوراکی به خوبی جذب می‌شود، به طور گسترده در بافت‌ها توزیع می‌گردد و پس از یک دوز ۲۵۰mg خوراکی، به میزان سرمی ۴-۶μg/ml می‌رسد. مترونیدازول را به صورت وریدی نیز می‌توان داد. این دارو به خوبی در مایع مغزی - نخاعی و مغز نفوذ می‌کند و به میزان مشابه غلظت سرمی می‌رسد. مترونیدازول در کبد متابولیزه می‌شود و در صورت نارسایی کبدی، ممکن است تجمع یابد.

مترونیدازول برای درمان عفونت‌های بی‌هوازی یا مختلط درون شکمی (در ترکیب با سایر داروهای مؤثر بر ارگانیسم‌های هوازی)، واژینیت (تریکوموناها، واژینوز باکتریایی)، عفونت ناشی از

1. metronidazole

کلستریدیوم دیفیسیل و آبسه مغز به کار می‌رود. دوز معمول ۵۰۰mg سه بار در روز به صورت خوراکی یا وریدی است (۳۰mg/kg/d). واژینیت ممکن است به تک دوز ۲ گرمی پاسخ دهد. یک ژل واژینال برای مصرف موضعی موجود است.

عوارض جانبی عبارتند از: تهوع، اسهال، استوماتیت و در صورت مصرف طولانی مدت نوروپاتی محیطی. مترونیدازول یک اثر شبه دی‌سولفیرام دارد و باید بیماران را راهنمایی کرد که از مصرف الکل پرهیز کنند. مترونیدازول اگرچه در برخی حیوانات، تراتوژن است، در انسان این اثر را نداشته است. سایر ویژگی‌های مترونیدازول در فصل ۵۲ بحث می‌شوند.

تینیدازول (یک دارو با ساختار مشابه) به صورت یک بار در روز برای درمان عفونت تریکومونایی، ژیاردیاز، آمیباز و واژینیت باکتریایی تأیید شده است. به علاوه، این دارو علیه باکتری‌های بی‌هوازی نیز مؤثر است، اما برای درمان عفونت‌های بی‌هوازی در آمریکا تأیید نشده است.

فیداکسومیسین

فیداکسومیسین یک آنتی‌بیوتیک ماکروسیکلیک با طیف اثر محدود می‌باشد که بر علیه هوازی‌ها و بی‌هوازی‌های گرم مثبت مؤثر بوده اما تأثیری بر باکتری‌های گرم منفی ندارد. فیداکسومیسین با اتصال به زیرواحد سیگمای RNA پلی‌مراز مانع سنتز پروتئین باکتری می‌شود. به دنبال مصرف خوراکی، جذب سیستمیک دارو بسیار ناچیز است اما غلظت آن در مدفوع بالا می‌باشد. سازمان غذا و داروی آمریکا تجویز این دارو را در درمان عفونت ناشی از *کلستریدیوم دیفیسیل* در بزرگسالان تأیید کرده است. اطلاعات اولیه حاکی از تأثیر این دارو به اندازه ونکومایسین خوراکی بوده و ممکن است موارد عود نیز کمتر باشد. دوز فیداکسومیسین ۲۰۰mg دوبار در روز به صورت خوراکی و به مدت ۱۰ روز می‌باشد.

ریفاکسیمین

ریفاکسیمین از مشتقات ریفامپین است. که بر روی باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی گرم مثبت و گرم منفی اثر دارد. این دارو از طریق اتصال به زیرواحد بتای RNA پلی‌مراز وابسته به DNA، سنتز پروتئین باکتری را مهار می‌کند. جذب سیستمیک دارو به دنبال مصرف خوراکی آن کمتر از ۰/۵٪ است اما دفع آن در مدفوع زیاد است. غلظت مدفوعی دارو به دنبال دوره درمانی سه روزه برای اسهال مسافران ۸۰۰۰mcg/g بوده است. FDA این دارو را برای درمان اسهال مسافران تأیید کرده است و امروزه در درمان انسفالوپاتی کبدی، سندرم رودهٔ تحریک‌پذیر همراه با اسهال و گاهاً به عنوان داروی کمکی در موارد عفونت‌های مقاوم یا عودکنندهٔ *C.difficile* در بالغین به کار می‌رود. دوز معمول آن از ۲۰۰mg تا ۵۵۰mg است که به صورت خوراکی و دو یا سه بار در روز برحسب مورد مصرف متفاوت می‌باشد. برخلاف سایر ریفامایسین‌ها، ریفاکسیمین به دلیل جذب محدودی که دارد تحت تأثیر تداخلات دارویی سیتوکروم P450 نمی‌باشد.

موپیروسین (Mupirocin)

موپیروسین (اسید پسودومونیک) یک محصول طبیعی است که توسط *Pseudomonas fluorescens* تولید می‌شود. این دارو پس از جذب، سریعاً غیرفعال می‌شود و میزان سیستمیک آن در حد قابل اندازه‌گیری نیست. این دارو به صورت پماد برای مصرف موضعی موجود است.

موپیروسین، بر کوکسی‌های گرم مثبت از جمله *S aureus*، (هر دو سویه‌های آسیب‌پذیر به متی‌سیلین و مقاوم به متی‌سیلین) مؤثر است. موپیروسین، ایزولوسیل tRNA سنتتاز را در استافیلوکوک‌ها، مهار می‌کند. مقاومت به میزان کم، به این صورت تعریف می‌شود: غلظت مهارکنندهٔ حداقل (MIC) تا ۱۰۰ μg/ml باشد؛ این مقاومت به دلیل جهش نقطه‌ای در ژن آنزیم هدف است. مقاومت به میزان کم، پس از مصرف طولانی‌مدت مشاهده شده است. با این حال غلظت‌های موضعی که با مصرف موضعی به دست می‌آیند، کاملاً بیشتر از این MIC هستند و در نتیجه، این میزان مقاومت به شکست بالینی منتهی نمی‌شود. مقاومت به میزان زیاد - با MICهایی که از ۱۰۰۰μg/ml فراتر می‌رود - به دلیل وجود یک ژن دوم برای ایزو لوسیل tRNA سنتتاز است که توسط پلاسمید کد می‌شود. مقاومت به میزان زیاد، به از دست دادن کامل فعالیت منتهی می‌شود. سویه‌های دارای مقاومت به میزان زیاد، باعث شیوع‌های بیمارستانی عفونت و کولونیزاسیون استافیلوکوکی شده‌اند. اگرچه مصرف گسترده موپیروسین باعث آمار بالای مقاومت شده است، هنوز بیشتر سویه‌های استافیلوکوکی آسیب‌پذیر هستند.

موپیروسین برای درمان عفونت‌های جزئی پوست مانند زردزخم، به کار می‌رود (فصل ۶۱ را ببینید). مصرف موضعی روی مناطق آلوده بزرگ (مانند زخم‌های بستر یا زخم‌های باز جراحی) به عنوان یک عامل مهم پیدایش سویه‌های مقاوم به موپیروسین، شناسایی شده و توصیه نمی‌گردد. موپیروسین به صورت گذرا، *استافیلوکوک اورئوس* موجود در بینی بیماران یا کارکنان بخش سلامت را از بین می‌برد؛ اما با توجه به توانایی آن در پیشگیری از عفونت‌های استافیلوکوک بعدی، نتیجه متفاوت خواهد بود. بیمارانی که احتمالاً از دکولونیزه شدن آن سود می‌برند، آنهایی هستند که قرار است تحت جراحی قفسه سینه و قلب یا ارتوپدی قرار گیرند.

پلی‌میکسین‌ها

پلی‌میکسین‌ها[1] گروهی از پپتیدهای قلیایی هستند که بر باکتری‌های گرم منفی، مؤثر می‌باشند و شامل **پلی‌میکسین B** و **E (کلیستین)** هستند. پلی‌میکسین‌ها مانند دترژان‌های کاتیونی عمل می‌کنند. آنها به غشای سلولی باکتری می‌چسبند و آن را از هم می‌گسلند. پلی میکسین‌ها همچنین به آندوتوکسین متصل شده، آن را غیرفعال می‌کنند. ارگانیسم‌های گرم مثبت، *پروتئوس* و *نیسریا* مقاوم هستند.

به علت سمیت قابل توجه در تجویز سیستمیک (به ویژه سمیت کلیوی)، تا همین اواخر استفاده از پلی‌میکسین‌ها عمدتاً به مصارف موضعی محدود می‌شد. پمادهای حاوی 5000U/g پلی‌میکسین B به صورت مخلوط با باسیتراسین یا نئومایسین (یا هر دو)، به طور رایج برای ضایعات عفونی سطحی پوست به کار می‌روند. ظهور سویه‌های *A.baumanii* و *P.aeruginosa* و انتروباکتری‌هایی که به همه‌ی داروهای دیگر مقاوم هستند، موجب توجه مجدد به پلی‌میکسین‌ها به عنوان داروی تزریقی نجات‌بخش بر علیه عفونت‌های ناشی از این ارگانیسم‌ها شده است.

ضدعفونی‌کننده‌های ادراری

ضدعفونی‌کننده‌های ادراری[2]، داروهای خوراکی هستند که در ادرار، فعالیت ضدباکتریایی دارند اما اثر ضدباکتریایی سیستمیک آنها، ناچیز یا هیچ است. سودمندبودن آنها به عفونت‌های دستگاه ادراری تحتانی محدود می‌شود.

نیتروفورانتوئین

نیتروفورانتوئین[3] در دوزهای درمانی، برای بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، کشنده است. با این حال *P aeruginosa* و بسیاری از سویه‌های *پروتئوس*، مقاوم هستند. مکانیسم اثر نیتروفورانتویین پیچیده بوده و به صورت کامل مشخص نشده است. به نظر می‌رسد، فعالیت ضدباکتریایی نیتروفورانتویین در ارتباط با تبدیل سریع آن به واسطه‌های بسیار فعال در داخل سلول توسط احیاکننده‌های باکتری می‌باشد. این واسطه‌ها به صورت غیراختصاصی با بسیاری از پروتئین‌های ریبوزومی واکنش کرده و مانع سنتز پروتئین‌ها، RNA، DNA و فرایندهای متابولیک می‌شوند، اما هنوز مشخص نیست که کدام اثر نیتروفورانتویین مسئول اصلی فعالیت ضدباکتریایی این دارو می‌باشد.

هیچ مقاومت متقاطعی بین نیتروفورانتوئین و سایر داروهای ضدمیکروبی وجود ندارد، مقاومت دارویی نیز به کندی ایجاد می‌شود. از آن جایی که شیوع *E.coli* مقاوم به تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول و فلوروکینولون‌ها رو به افزایش است، نیتروفورانتویین به عنوان یک جایگزین خوراکی مهم در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری بدون عارضه مطرح می‌باشد.

نیتروفورانتویین پس از مصرف خوراکی، به خوبی جذب می‌شود. این دارو چنان سریع متابولیزه و دفع می‌شود که هیچ اثر ضدباکتریایی سیستمیکی ایجاد نمی‌شود. این دارو از هر دو طریق پالایش گلومرولی و ترشح توبولی، به درون ادرار دفع می‌گردد. با دوزهای روزانه معمول، غلظت 200μg/ml در ادرار به دست می‌آید. در نارسایی کلیه، سطح ادراری دارو برای عملکرد ضدباکتریایی ناکافی است، اما میزان زیاد دارو در خون، ممکن است باعث مسمومیت شود. تجویز نیتروفورانتویین در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی شدید ممنوع است. توصیه‌های معمول بر اجتناب از مصرف این دارو در بیمارانی که کلیرانس کراتی‌نین کمتر از 60mL/min دارند تأکید می‌کند. در حالی که بعضی از یافته‌ها درمان کوتاه‌مدت نیتروفورانتوئین را در بیمارانی که کلیرانس کراتی‌نین بیشتر از 30mL/min دارند، پیشنهاد می‌کند.

دوز روزانه معمول برای عفونت دستگاه ادراری در بزرگسالان، 100mg خوراکی چهاربار در روز است. **ماکروبید** (نوع طولانی‌اثر دارو) را می‌توان به صورت دوبار در روز استفاده کرد. هر یک از کپسول‌های طولانی‌اثر، حاوی ۲ نوع نیتروفورانتویین است: ۲۵٪ از نوع ماکروکریستال است که سرعت انحلال و جذب آن کمتر از نوع مونوهیدراته است؛ ۷۵٪ باقیمانده نیتروفورانتوئین منوهیدراته و در قالب یک پودر مخلوط است؛ این پودر در مواجهه با مایعات معده و روده، نوعی ژل تشکیل می‌دهد که نیتروفورانتوئین را با گذشت زمان آزاد می‌کند.

نباید از این دارو برای درمان عفونت‌های قسمت‌های فوقانی دستگاه ادراری استفاده کرد. مطلوب است که pH ادرار، زیر ۵/۵ نگه داشته شود که فعالیت دارو را به میزان زیادی افزایش می‌دهد. یک دوز منفرد روزانه نیتروفورانتوئین (100mg) می‌تواند از عفونت‌های راجعه دستگاه ادراری در برخی زنان پیشگیری کند.

بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، عوارض جانبی اصلی نیتروفورانتویین هستند. نوروپاتی‌ها و سمیت ریوی در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیه و یا در مصرف درازمدت دارو دیده می‌شود. کم‌خونی همولیتیک در کمبود گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز اتفاق می‌افتند. نیتروفورانتویین با عملکرد نالیدیکسیک اسید مقابله می‌کند. بثورات، ارتشاح ریوی، فیبروز و سایر واکنش‌های افزایشی حساسیتی گزارش شده‌اند.

1. polymyxins
2. urinary antiseptics
3. nitrofurntoin

متنامین ماندلات و متنامین هیپورات

متنامین ماندلات[1] نمک اسید ماندلیک و متنامین است و ویژگی‌های هر دوی این ضدعفونی کننده‌های ادراری را دارد. متنامین هیپورات[2] نمک اسید هیپوریک و متنامین است. متنامین در pH زیر ۵/۵، فرمالدئید آزاد می‌کند که ضدباکتریایی است. اسید ماندلیک یا اسید هیپوریک پس از مصرف خوراکی جذب شده و به صورت تغییرنیافته در ادرار دفع می‌شوند؛ این داروها در ادرار هنگامی که pH کمتر از ۵/۵ باشد، برای برخی باکتری‌های گرم منفی، باکتریسیدال هستند.

متنامین ماندلات به مقدار یک گرم چهار بار در روز یا متنامین هیپورات به مقدار یک گرم دوبار در روز به صورت خوراکی در کودکان ۱۲–۶ ساله؛ به ترتیب ۵۰۰mg، چهار بار در روز یا دو بار در روز) فقط به عنوان ضدعفونی‌کنندهٔ ادراری برای سرکوب (و نه درمان) عفونت‌های ادراری به کار می‌روند. ممکن است برای پایین آوردن pH ادرار به زیر ۵/۵ داروهای اسیدی کننده (مثل اسید آسکوربیک ۱۲g/d–۴) داده شوند. سولفونامیدها را به طور همزمان نباید داد، زیرا ممکن است با فرمالدئید آزاد شده توسط متنامین، یک ترکیب حل‌ناشدنی تشکیل دهند. سطح متابولیت‌های کاتکول آمینی در افرادی که متنامین ماندلات می‌گیرند، ممکن است به طور کاذب بالا باشد.

■ گندزداها، ضدعفونی کننده‌ها و سترون‌سازها

گندزداها (Disinfectant)، مواد شیمیایی یا اقدامات فیزیکی هستند که میکروارگانیسم‌ها را مهار می‌کنند یا می‌کشند (جدول ۱–۵۰). ضدعفونی کننده‌ها (Antiseptic) مواد گندزدایی هستند که سمیت آنها برای سلول‌های میزبان به طور مناسبی، کم است به طوری که می‌توان آنها را مستقیماً بر روی پوست، غشاهای مخاطی یا زخم‌ها به کار برد. سترون‌سازها (Sterilant) هنگامی که در دما و طول زمانی مناسب بر روی مواد به کار روند، هم سلول‌های در حال رشد و هم هاگ‌ها (Spore) را می‌کشند. برخی از واژه‌هایی که در این زمینه به کار می‌روند، در جدول ۲–۵۰ تعریف شده‌اند.

روند گندزدایی با کاستن از تعداد ارگانیسم‌های بالقوه عفونت‌زا، از عفونت پیشگیری می‌کند و این کار را از طریق کشتن، خارج کردن یا رقیق کردن این ارگانیسم‌ها انجام می‌دهد. گندزدایی به صورت کشتن میکروارگانیسم‌ها را می‌توان با استعمال مواد شیمیایی یا با استفاده از عوامل فیزیکی نظیر اشعه یونیزه کننده، حرارت خشک یا مرطوب، یا بخار فوق داغ (اتو کلاو، ۱۲۰°C) به انجام رساند. غالباً ترکیبی از عوامل به کار می‌رود، مانند آب و گرمای متوسط در طول زمان (پاستوریزاسیون)؛ اکسید اتیلن و حرارت مرطوب (که یک سترون‌ساز است)؛ افزودن گندزدا به یک شوینده. پیشگیری از عفونت را با استفاده از شستن، که ارگانیسم‌های بالقوه عفونی را رقیق می‌کند نیز می‌توان انجام داد.

بهداشت دست‌ها، مهم‌ترین ابزار برای پیشگیری از انتقال عومل عفونی از فردی به فرد دیگر، یا از مناطق دارای بار میکروبی زیاد (مانند دهان، بینی یا روده) به محل‌های بالقوهٔ عفونت می‌باشد. صابون الکلی و آب گرم، به طور مؤثر و با بازده خوب، باکتری‌ها را از بین می‌برد. استفاده از گندزداهای پوست به همراه شوینده و آب، معمولاً قبل از عمل و به عنوان شستشوی (Scrub) جراحی، انجام می‌شود و برای دست‌های جراح به کار می‌رود.

ارزیابی مؤثربودن ضدعفونی کننده‌ها، گندزداها و سترون‌سازها – اگرچه اصول آن به نظر ساده می‌رسد – بسیار پیچیده است. عوامل دخیل در هر ارزیابی عبارتند از: مقاومت ذاتی میکروارگانیسم، تعداد میکروارگانیسم‌های موجود، جمعیت‌های مختلط از ارگانیسم‌ها، مقدار ماده آلی موجود (مانند خون، مدفوع، بافت) غلظت و پایداری گندزدا یا سترون‌ساز، زمان و دمای مورد استفاده، pH، هیدراتاسیون و اتصال ماده موردنظر به سطوح. برای هر کاربرد، سنجش فعالیت به صورت اختصاصی و استانداردشده تعریف می‌شود. سمیت برای انسان نیز باید ارزیابی شود. در ایالات متحده "بنگاه حفاظت از محیط زیست"(EPA)[3] مقررات گندزداها و سترون‌سازها را مشخص می‌کند و «اداره غذا و دارو» (FDA) مقررات ضدعفونی کننده‌ها را تنظیم می‌نماید.

لازم است که مصرف کنندگان ضدعفونی‌کننده‌ها، گندزداها و سترون‌سازها، سمیت کوتاه مدت و درازمدت این مواد را در نظر بگیرند، زیرا این مواد ممکن است خاصیت زنده‌کشی[4] فراگیر داشته باشند و ممکن است در محیط زیست یا در بدن تجمع یابند. همچنین ممکن است گندزداها و ضدعفونی‌کننده‌ها با میکروارگانیسم‌های مقاوم – مانند هاگ‌ها، *Pseudomonas aeruginosa* یا *serratia marcescens* آلوده شوند و عملاً، عفونت را منتقل کنند. اکثر ضدعفونی‌کننده‌های موضعی، تا حدی مانع التیام زخم می‌شوند. شستن ساده با صابون و آب آسیب کمتری نسبت به ضدعفونی‌کننده‌ها در زخم ایجاد می‌کنند.

برخی گروه‌های شیمیایی از ضدعفونی‌کننده‌ها، گندزداها و سترون‌سازها، در ادامه به طور خلاصه توصیف می‌شوند. برای توصیف روش‌های فیزیکی گندزدایی و سترون‌سازی، خواننده به متون مرجع عمومی، ارجاع داده می‌شود.

1. methenamine mandelate
2. hippurate
3. Environmental Protection Agency
4. biocidal

جدول ۱–۵۰. فعالیت گندزداها

	باکتری‌ها			ویروس‌ها			سایر موارد		
	گرم مثبت	گرم منفی	اسید فاست	هاگ‌ها	چربی-دوست	آب‌دوست	قارچ‌ها	کیست-های آمیبی	پریون‌ها
الکل‌ها (ایزوپروپانول، اتانول)	HS	HS	S	R	S	V	-	-	R
آلدئید (گلوتارآلدئید، فرمالدئید)	HS	HS	MS	S (به آهستگی)	S	MS	S	-	R
گلوکونات کلرهگزیدین	HS	MS	R	R	V	R	-	-	R
هیپوکلریت سدیم، دی‌اکسید کلر	HS	HS	MS	(pH=۷/۶)	S	S (در غلظت زیاد)	MS	S	MS (در غلظت زیاد)
هگزاکلروفن	S (به آهستگی)	R	R	R	R	R	R	R	R
بتادین	HS	HS	S	S (در غلظت زیاد)	S	R	S	S	R
فنل‌ها، ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی	HS	HS	MS	R	S	R	S	-	R

HS = خیلی آسیب‌پذیر؛ S= آسیب‌پذیر؛ MS= به طور متوسط آسیب‌پذیر؛ R= مقاوم؛ V= متغیر؛ – = داده‌ای در دست نیست.

جدول ۲–۵۰. واژه‌هایی که به طور رایج در مورد کشتن شیمیایی و فیزیکی میکروارگانیسم‌ها به کار می‌روند.

antisepsis (ضدعفونی‌کنندگی)	استعمال یک ماده به بافت زنده به منظور پیشگیری از عفونت
devontamination (آلودگی‌زدایی)	تخریب یا کاهش قابل توجه تعداد یا فعالیت میکروارگانیسم‌ها
disinfection (گندزدایی)	عمل شیمیایی یا فیزیکی که در درون یا بر روی سطوح غیرجاندار، اکثر ویروس‌ها یا میکروب‌های در حال رشد – اما نه هاگ‌ها – را از بین می‌برد.
sanitization (بهداشتی کردن)	کاستن از بار میکروبی موجود روی یک سطح غیرجاندار به اندازه‌ای که برای اهداف بهداشت عمومی، قابل قبول به حساب آید.
sterilization (سترون‌سازی)	روندی به منظور کشتن یا خارج کردن همه انواع میکروارگانیسم‌ها (از جمله هاگ‌ها و معمولاً شامل ویروس‌ها) به نحوی که احتمال بقا، به طور قابل قبولی اندک باشد.
pasteurization (پاستوریزاسیون)	روندی که میکروارگانیسم‌های غیرهاگ-ساز را با استفاده از آب داغ یا بخار ۶۵–۱۰۰°C می‌کشد.

الکل‌ها

دو الکلی که بیش از همه برای ضدعفونی‌کنندگی و گندزدایی به کار می‌روند، **اتانول** و **الکل ایزوپروپیل (ایزوپروپانول)** هستند. اینها به سرعت مؤثر هستند، باکتری‌های در حال رشد، *M tuberculosis* و بسیاری از قارچ‌ها را می‌کشند و ویروس‌های چربی دوست را غیرفعال می‌کنند. غلظت باکتری‌کش بهینه، ۹۰-۶۰٪ برحسب حجم در آب است. این مواد احتمالاً از طریق از بین بردن ساختمان پروتئین‌ها عمل می‌کنند. این مواد به عنوان سترون‌ساز به کار نمی‌روند، زیرا هاگ‌کش نیستند، به مواد آلی حاوی پروتئین نفوذ نمی‌کنند، ممکن است علیه ویروس‌های آب-دوست فعال نباشند. می‌توان تأثیر الکل‌ها در خشک کردن پوست را با افزودن نرم‌کننده‌ها[1] به فراورده، مقداری تخفیف داد. استفاده از مایعات دستشویی با پایه الکل، انتقال باکتری‌های بیماریزای بیمارستانی را کاهش می‌دهد و مرکز پیشگیری از بیماری‌ها در ایالات متحده (CDC[2]) به کارکنان بهداشتی، این روش را برای آلودگی‌زدایی دست‌ها توصیه می‌کند. مایعات دستشویی با پایه الکل، علیه هاگ‌های *کلستریدیوم دیفیسیل* مؤثر نیستند و هنوز شستشوی دقیق دست‌ها با صابون و آب، برای آلودگی‌زایی بعد از مراقبت از یک بیمار مبتلا به عفونت با این ارگانیسم لازم است.

1. emollinet
2. Centers for Disease Control and Prevention

الکل‌ها قابل اشتعال هستند و باید در مناطق خنک و با تهویه خوب نگهداری شوند. قبل از استفاده از کوتر، جراحی با برق یا جراحی با لیزر، باید اجازه داد که الکل خشک شود. این مواد اگر مستقیماً بر بافت قرنیه قرار داده شوند، ممکن است تخریب کننده باشند. بنابراین ابزاری نظیر تونومتر که در الکل گندزدایی شده‌اند، باید قبل از مصرف با آب سترون شسته شوند یا اجازه داده شود که الکل تبخیر گردد.

کلرهگزیدین

کلرهگزیدین[1] یک بی‌گوانید کاتیونی با قابلیت انحلال بسیار کم در آب است. دی‌گلوکونات کلرهگزیدین که در آب محلول است، به عنوان ضدعفونی کننده در فراورده‌های با پایه آب به کار می‌رود. این ماده علیه باکتری‌های در حال رشد و مایکوباکتری‌ها فعال است و علیه قارچ‌ها و ویروس‌ها فعالیت متغیر دارد. این ماده با قدرت به غشاهای باکتریایی می‌چسبد و باعث نشت مولکول‌های کوچک و رسوب پروتئین‌های سیتوپلاسمی می‌شود. این ماده در pH ۵/۵–۷/۰ فعال است. گلوکونات کلرهگزیدین از نظر عملکرد، از الکل‌ها کندتر است اما چون پابرجا می‌ماند، هنگامی که به طور مکرر به کار رود، فعالیت باقیمانده دارد و در نتیجه اثر باکتری‌کشی معادل الکل‌ها ایجاد می‌کند. بیشترین اثر آن بر کوکسی‌های گرم مثبت و گرم منفی فعال است. جوانه زدن هاگ توسط کلرهگزیدین مهار می‌شود. دی‌گلوکونات کلرهگزیدین به مهار توسط خون و مواد آلی، مقاوم است؛ با این حال، مواد آنیونی و غیریونی موجود در مرطوب کننده‌ها، صابون‌های خنثی و سورفاکتانت‌ها ممکن است اثر کلرهگزیدین را خنثی کنند، فعالیت ضدباکتریایی فراورده‌های دی‌گلوکونات کلرهگزیدین با غلظت ۴٪، کمی بیشتر از فراورده‌های جدیدتر ۲٪ است. ترکیب کلرهگزیدین گلوکونات در الکل ۷۰٪ در برخی کشورها از جمله ایالات متحده در دسترس می‌باشد و روش ارجح در ضدعفونی کردن پوست در بسیاری از اعمال جراحی و اقدامات پوستی می‌باشد. مزایای این ترکیب نسبت به بتادین عبارتند از تأثیر سریع‌تر پس از مصرف موضعی، فعالیت طولانی‌تر پس از تماس با مایعات بدن، و تداوم تأثیر آن بر روی پوست. توان کلرهگزیدین برای حساس‌سازی یا تحریک پوست، بسیار کم است. سمیت خوراکی، کم است زیرا کلرهگزیدین به مقدار ناچیزی از دستگاه گوارش جذب می‌شود. کلرهگزیدین نباید هنگام جراحی بر گوش میانی به کار رود، زیرا باعث ناشنوایی حسی – عصبی می‌شود. سمیت عصبی مشابهی ممکن است هنگام جراحی اعصاب مشاهده شود.

هالوژن‌ها[2]

ید

ید در محلول ۲۰/۰۰۰ : ۱، در عرض ۱ دقیقه باکتری‌کش است و در عرض ۱۵ دقیقه هاگ‌ها را می‌کشد. تنتور ید USP، حاوی ۲٪ ید و ۲/۴٪ یدیدسدیم در الکل است. این ماده، مؤثرترین ضدعفونی کننده برای پوست سالم است. این ترکیب به دلیل واکنش‌های افزایش حساسیتی جدی که ممکن است بروز کند و به دلیل لک‌کردن لباس‌ها و پانسمان‌ها، به طور رایج به کار نمی‌رود.

یدوفورها

یدوفورها[3]، مرکب از ید و یک ماده فعال بر سطح، نظیر **پلی‌وینیل‌پیرولیدون (PVP؛ بتادین)** هستند. یدوفورها فعالیت ید را حفظ می‌کنند. این مواد باکتری‌های در حال رشد، مایکوباکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌های حاوی چربی را می‌کشند، و در صورت تماس طولانی ممکن است هاگ‌کش نیز باشند. یدوفورها را می‌توان به صورت ضدعفونی‌کننده یا گندزدا به کار برد؛ گندزداها ید بیشتری دارند. میزان ید آزاد اندک است، اما با رقیق کردن محلول آزاد می‌گردد. یک محلول یدوفور باید برحسب راهنمایی سازنده، رقیق شود تا فعالیت کامل به دست آید.

یدوفورها نسبت به تنتور ید، کمتر تحریک کننده هستند و کمتر انتظار می‌رود که افزایش حساسیت پوستی ایجاد کنند. این مواد پیش از فعال شدن به زمانی برای خشک شدن نیاز دارند، که از معایب آنها به شمار می‌آید. گرچه نسبت به کلرهگزیدین، طیف فعالیت یدوفورها تا حدودی وسیع‌تر است (مثلاً هاگ‌کش نیز هستند) اما خاصیت پابرجا ماندن آن را ندارند.

کلر

کلر، یک ماده اکسیدکننده قوی و گندزدای عمومی است که رایج‌ترین شکل آن، محلول سدیم **هیپوکلریت** ۵/۲۵٪ است که یک فراورده در **سفیدکننده‌های خانگی** می‌باشد. از آنجا که فراورده‌ها ممکن است متنوع باشند، غلظت دقیق باید بر روی برچسب، مشخص شود. با رقیق کردن سفیدکننده خانگی به نسبت ۱:۱۰ (ایجاد غلظت ۰/۵۲۵ درصد)، ۵۰۰۰ppm کلر در دسترس خواهد بود. CDC این غلظت را برای گندزدایی آلودگی با قطرات خون توصیه می‌کند. کمتر از ۵ppm، باکتری‌های در حال رشد را می‌کشد در حالی که برای کشتن هاگ‌ها تا ۵۰۰۰ppm لازم است. غلظت ۱۰۰۰–۱۰۰۰۰ppm باسیل را می‌کشد. ۱۰۰ppm سلول‌های قارچی در حال رشد را طی یک ساعت می‌کشد، اما برای

1. chlorhexidine

2. halogen

3. iodophor

هاگ‌های قارچی، ۵۰۰ppm مورد نیاز است. ویروس‌ها با ۵۰۰-۲۰۰ppm غیرفعال می‌شوند. سدیم هیپوکلریت رقیق شده در آب لوله‌کشی pH=۷/۵-۸ (اگر در ظروف کدر و دربسته، نگهداری گردد) فعالیت خود را ماه‌ها حفظ خواهد کرد. زیاد باز و بسته کردن ظرف، فعالیت را به مقدار قابل توجهی کاهش می‌دهد.

چون کلر در اثر سرم، خون، مدفوع و مواد حاوی پروتئین، غیرفعال می‌شود، سطوح را قبل از استعمال گندزدای کلردار باید تمیز کرد. اسید هیپوکلروی تجزیه نشده (HOCL)، عامل زنده‌کش فعال است. هنگامی که pH افزایش می‌یابد، یون هیپوکلریت (OCL^-) که فعالیت کم‌تری دارد، تشکیل می‌شود. هنگامی که محلول‌های هیپوکلریت با فرمالدئید تماس می‌یابند، بیس کلرومتیل که سرطانزا است، تشکیل می‌شود. پیدایش سریع گاز محرک کلر، هنگامی اتفاق می‌افتد که محلول هیپوکلریت با اسید و ادرار مخلوط شود. این محلول‌ها برای آلومینیم، نقره و فولاد ضدزنگ، خورنده[1] هستند.

دیگر ترکیبات آزادکننده کلر، عبارتند از: **دی‌اکسید کلر** و **کلرامین T**. این مواد، کلر را مدت بیشتری حفظ می‌کنند و اثر باکتری‌کش طولانی دارند.

مواد فنل‌دار[2]

خود **فنل** (احتمالاً قدیمی‌ترین ضدعفونی کننده جراحی) دیگر حتی به عنوان گندزدا نیز به کار نمی‌رود که به دلیل اثر خورنده آن بر بافت‌ها، سمیت آن در صورت جذب و اثر سرطانزایی آن است. این اثرات نامطلوب، با ساختن مشتق‌هایی که در آنها یک گروه کارکردی، جایگزین یک اتم هیدروژن در حلقه آروماتیک می‌شود، کاهش یافته‌اند. مواد فنل‌دار که بیش از همه به کار می‌روند، عبارتند از: *O* - **فنیل فنل**؛ *O* - **بنزیل** - *p* - **کلروفنل**؛ **p- tertiary amylphenol**. اغلب، مخلوط مشتقات فنلی به کار می‌رود. برخی از اینها از تقطیر قطران ذغال سنگ مشتق می‌شوند، مانند: کرزول‌ها و گزیلنول‌ها[3]. جذب پوستی و تحریک پوست با این مشتق‌ها نیز اتفاق می‌افتد و هنگام مصرف آنها، مراقبت مناسب ضروری می‌باشد. شوینده‌ها غالباً به این فراورده‌ها افزوده می‌شوند تا مواد آلی را تمیز کرده، برطرف کنند؛ این مواد آلی ممکن است فعالیت ترکیب فنلی را کاهش دهند.

ترکیبات فنلی، غشاها و دیواره سلولی را از هم می‌گسلند، پروتئین‌ها را رسوب می‌دهند و آنزیم‌ها را غیرفعال می‌کنند. این ترکیبات باکتری‌کش (شامل مایکوباکتری‌ها)، قارچ‌کش و قادر به غیرفعال کردن ویروس‌های چربی دوست هستند. آنها هاگ‌کش نیستند. توصیه‌های سازنده در مورد رقیق کردن و مدت در معرض قراردهی، باید پیروی شود.

گندزداهای فنلی برای آلودگی‌زدایی سطوح سخت (مثل کف زمین، تخت‌ها، روی پیشخوان یا نیمکت) در بیمارستان‌ها و آزمایشگاه‌ها به کار می‌روند. این مواد برای استفاده در مهدکودک‌ها و به خصوص اطراف شیرخواران توصیه نمی‌شوند، زیرا مصرف آنها در این موارد، با هیپربیلی‌روبینمی همراه بوده است. استفاده از **هگزاکلروفن** به عنوان گندزدای پوستی، در ایالات متحده باعث ادم مغزی و تشنج در شیرخواران نارس و گاه در بزرگسالان شده است.

ترکیبات چهارظرفیتی آمونیوم

ترکیبات چهارظرفیتی آمونیوم ("quatها") شوینده‌های کاتیونی فعال بر سطح (surface-active) هستند. کاتیون فعال، حداقل یک زنجیره هیدروکربنی طولانی دفع کننده آب دارد که باعث می‌شود مولکول‌ها به صورت یک لایه جهت‌دار بر سطح محلول‌ها و ذرات معلق یا کلوئیدی متمرکز شوند. بخش شامل نیتروژن باردار در کاتیون، میل ترکیبی زیادی با آب دارد و مانع جداشدن آن از محلول می‌شود. فعالیت باکتری‌کش ترکیبات چهارظرفیتی، به غیرفعال کردن آنزیم‌های تولیدکننده انرژی، تخریب پروتئین‌ها و از هم گسستن غشا سلولی نسبت داده شده است. این مواد موجب مهارشدن قارچ‌ها، هاگ‌ها و جلبک‌ها می‌شوند. این مواد برای باکتری‌های گرم مثبت، باکتری‌کش هستند و فعایت متوسطی علیه باکتری‌های گرم منفی دارند.. ویروس‌های چربی‌دوست، غیرفعال می‌شوند. این مواد کشنده باسیل سل یا کشنده هاگ نیستند و ویروس‌های آب‌دوست را غیرفعال نمی‌کنند. ترکیبات آمونیوم چهار ظرفیتی به سطح پروتئین کلوئیدی در خون، سرم و شیر و همچنین به الیاف موجود در پنبه، تی، پارچه ودستمال کاغذی که برای استعمال این ترکیبات به کار می‌روند، می‌چسبند؛ این مسئله می‌تواند از طریق خارج کردن ترکیب چهارظرفیتی از محلول، باعث غیرفعال شدن آن شود. این مواد توسط شوینده‌های آنیونی (صابون‌ها)، بسیاری شوینده‌های غیریونی و یون‌های کلسیم، منیزیم، آهن (ferric) و آلومینیم، غیرفعال می‌شوند.

ترکیبات چهارظرفیتی برای بهداشتی کردن سطوح غیرحیاتی (کف اتاق، رویه نیمکت، غیره) به کار می‌روند. سمیت کم آنها باعث شده است آنها را به عنوان مواد بهداشتی کننده در صنایع تولید غذا به کار برند. CDC توصیه می‌کند که ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی نظیر **بنزالکونیوم کلراید**، به عنوان ضدعفونی کننده به کار برده نشوند، زیرا چندین مورد شیوع عفونت بروز کرده است که به دلیل رشد *پسودومونا* و باکتری‌های گرم منفی دیگر در محلول‌های ضدعفونی کننده آمونیوم چهارظرفیتی بوده است.

1. corrosive
2. phenolics
3. xylenol

آلدئیدها[1]

فرمالدئید و گلوتارآلدئید برای گندزدایی یا استرون‌سازی ابزاری که نمی‌توانند تماس با دمای بالای سترون‌سازی با بخار را تحمل کنند، به کار می‌روند؛ از جمله این ابزار عبارتند از: آندوسکوپ‌های فایبراپتیک، تجهیزات درمان تنفسی، دستگاه‌های همودیالیز و دست‌افزارهای مربوط به دندان‌پزشکی این مواد برای فلز، پلاستیک یا لاستیک، خورنده نیستند. این مواد، طیف عمل وسیعی علیه میکروارگانیسم‌ها دارند. این مواد از طریق آلکیله کردن گروه‌های شیمیایی در پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک عمل می‌کنند. شکست گندزدایی یا سترون‌سازی در نتیجه موارد زیر می‌تواند اتفاق بیفتد: کمتر بودن غلظت از حد شناخته شده مؤثر، وجود مواد آلی، نفوذنکردن مایع به درون کانال‌های کوچک موجود در ابزار، حمام‌های جریان‌دار خودکاری وجود دارند که نفوذ محلول آلدئید به درون ابزار را افزایش می‌دهند و در عین حال، از میزان قرارگرفتن دستگاه در معرض بخار سوزاننده می‌کاهند.

فرمالدئید به صورت یک محلول ۴۰w/v٪ در آب (**فرمالین** ۱۰۰٪) موجود است. یک محلول ۸٪ فرمالدئید در آب، طیف فعالیت وسیعی علیه باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها دارد. فعالیت هاگ‌کشی ممکن است تا ۱۸ ساعت به طول انجامد. سرعت عمل با حل کردن در ایزوپروپانول ۷۰٪ افزایش می‌یابد. محلول‌های فرمالدئیدی برای گندزدایی سطح بالا در دستگاه‌های همودیالیز، آماده‌سازی واکسن‌ها و نگهداری و مومیایی کردن بافت‌ها به کار می‌روند. محلول فرمالدئید ۴٪ (فرمالین ۱۰٪) که برای تثبیت بافت‌ها و مومیایی کردن به کار می‌رود ممکن است کشنده مایکوباکتری نباشد.

گلوتارآلدئید یک دی‌آلدئید (۱، ۵- پنتان دی‌آل) است. محلول گلوتارآلدئید ۲w/v٪، رایج‌ترین شکلی است که به کار می‌رود. این محلول برای فعال شدن باید تا pH =۷/۴-۸/۵ قلیایی شود. محلول‌های فعال شده، باکتری‌کش، هاگ‌کش، قارچ‌کش و ویروس‌کش (برای هر دو نوع ویروس چربی‌دوست و آب‌دوست) هستند. فعالیت هاگ‌کشی گلوتارآلدئید از فرمالدئید بیشتر است، اما فعالیت باسیل سل‌کشی آن ممکن است کمتر باشد. اثر کشنده علیه مایکوباکتری‌ها و هاگ‌ها ممکن است به تماس طولانی نیاز داشته باشد. این محلول‌ها از لحظه فعال شدن، یک عمر ۱۴ روزه دارند و پس از آن پلی‌مریزه شدن، فعالیت را کاهش می‌دهد. سایر شیوه‌های فعال‌سازی و پایدارسازی ممکن است عمر مفید آنها را افزایش دهد. از آنجا که محلول‌های گلوتارآلدئید به وفور مورد استفاده مجدد قرار می‌گیرند، شایع‌ترین علت از دست دادن فعالیت، رقیق شدن و تماس با مواد آلی است. استفاده از نوار آزمون (Test strip) برای اندازه‌گیری فعالیت باقی مانده ، توصیه می‌شود.

فرمالدئید یک رایحه تند مشخص کننده دارد و با غلظت ۲-۵ppm، برای چشم‌ها و غشاهای مخاطی تنفسی بسیار تحریک کننده است. OSHA[2] اعلام کرده است که فرمالدئید یک سرطانزای بالقوه است و یک استاندارد در معرض قرارگیری برای کارمند تعیین کرده است که براساس آن، در معرض قرارگیری ۸ ساعته به صورت TWA (time-weighted average)، به ۰/۷۵ppm محدود می‌شود. توصیه می‌شود که کارکنان بهداشتی، از قرارگرفتن در معرض گلوتارآلدئید با غلظت بیش از ۰/۲ppm، حفاظت شوند. برای این که این محدوده در معرض قرارگیری رعایت شود، ممکن است اقدامات زیر ضروری باشند: افزایش تهویه هوا، محصور کردن در خروجی هواکش‌ها، گذاشتن درپوش‌های محکم بر روی ابزار استعمال آلدئیدها، به کار بردن تجهیزات حفاظتی شخصی نظیر عینک، ماسک و دستکش.

اورتو - فتال آلدئید (OPA) یک فنلیک دی‌آلدئید است طیف فعالیت این استریل‌کننده شیمیایی، با گلوتارآلدئید قابل قیاس است، اگرچه باکتری‌ها را چندین بار سریع‌تر می‌کشد. محلول OPA نوعاً حاوی ۰/۵۵٪ OPA است. برچسب روی بطری مدعی است که گندزدایی بسیار قوی در دمای اتاق در عرض ۱۲ دقیقه حاصل می‌شود (در مقایسه با گلوتارآلدئید) به فعال‌سازی نیاز ندارد، آزار مخاطی کمتری ایجاد می‌کند، و به پایش بعد از تماس نیاز ندارد؛ همچنین سازگاری خوبی با مواد داشته و از نظر آلودگی محیط زیست مشکل‌ساز نیست. OPA برای گندزدایی یا استریل کردن آندوسکوپ‌ها، ابزار جراحی، و دیگر ابزار پزشکی مناسب است.

آب سوپراکسید

الکترولیز سالین، ترکیبی از اکسیدان‌ها (به ویژه اسید هیپوکلرو و کلرین) را ایجاد می‌کند که ویژگی گندزدایی کننده و استریل کننده قوی دارند. این محلول با نام تجاری Sterilox وارد بازار شده است و برای از بین بردن سریع باکتری‌ها، توبرکلوئیدها، قارچ‌ها و هاگ‌های موجود در آندوسکوپ‌ها و وسایل دندانسازی به کار می‌رود. گندزدایی قوی در عرض ۱۰ دقیقه حاصل می‌شود. محلول غیرسمی و غیرآزارنده است و هیچ احتیاطی برای دور ریختن آن لازم نیست.

1. aldehyde

2. Occupational Safety and Health Administration

ترکیبات پراکسیژن

ترکیبات پراکسیژن، یعنی **پراکسیدهیدروژن** و **اسید پراستیک**[1]، هنگامی که با غلظت مناسب به کار روند، فعالیت کشندگی زیاد و طیف عمل وسیع علیه باکتری‌ها، هاگ‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها دارند. مزیت آنها این است که مواد حاصل از تجزیه آنها سمی نیستند و به محیط زیست، آسیب نمی‌رسانند. این مواد، اکسیدکننده‌های قوی هستند که عمدتاً به عنوان گندزدا و سترون‌ساز به کار می‌روند.

پراکسیدهیدروژن هنگامی که برای اشیاء بی‌جان یا مواد با محتوای آلی کم (نظیر آب) به کار رود، یک گندزدای خیلی مؤثر است. سیستم‌هایی که پراکسیدهیدروژن را به صورت بخارخشک یا مرطوب در می‌آورند امروزه جهت ضدعفونی کردن اتاق در بخش مراقبت سلامت به کار می‌روند. ارگانیسم‌هایی که آنزیم‌های کاتالاز و پراکسیداز دارند، پراکسیدهیدروژن را به سرعت تجزیه می‌کنند. محصولات بی‌ضرر این تجزیه، اکسیژن و آب هستند. محلول‌های غلیظ که دارای ۹۰w/v٪ از H_2O_2 هستند، به روش الکتروشیمیایی تهیه می‌شوند. این محلول‌ها هنگامی که در آب دیونیزه و با کیفیت خوب، به حد ۳٪ و ۶٪ رقیق شوند و در ظروف تمیز قرار داده شوند، پایدار باقی می‌مانند. پراکسیدهیدروژن به حالت بخار (VPHP)، یک سترون‌ساز گازی سرد است که می‌تواند جایگزین گازهای سمی یا سرطانزای اکسیداتیلن و فرمالدئید شود. VPHP به اتاقک تحت فشار نیازی ندارد و در دماهای کم در حد ۴°C و با غلظت‌های کم در حد ۴mg/l فعال است. این ماده با مایعات و فراورده‌های سلولزی، سازگار نیست و به سطح برخی پلاستیک‌ها نیز نفوذ می‌کند. تجهیزات خودکار حاوی بخار پراکسید هیدروژن یا پراکسید هیدروژن مخلوط با اسید فرمیک برای سترون کردن اندوسکوپ‌ها موجودند.

اسید پراستیک (CH_3COOOH) به صورت تجاری از پراکسید هیدروژن اسیداستیک و اسید سولفوریک به عنوان کاتالیزور، تهیه می‌شود. این ماده به شکل خالص، قابل انفجار است. این ترکیب معمولاً به صورت محلول رقیق به کار می‌رود و در ظرف مجهز به سرپوش منفذدار حمل می‌شود تا از افزایش فشار در اثر آزادشدن اکسیژن، جلوگیری شود. اسید پراستیک به عنوان یک ماده باکتری‌کش و هاگ‌کش، از پراکسید هیدروژن فعال‌تر است. غلظت ۲۵۰-۵۰۰ppm در pH=۷/۰ و در دمای ۲۰°C در عرض ۵ دقیقه بر طیف وسیعی از باکتری‌ها مؤثر است. هاگ‌های باکتریایی با ۵۰۰-۳۰۰۰۰ppm از اسید پراستیک، غیرفعال می‌شوند. در صورت وجود مواد آلی، فقط اندکی افزایش غلظت لازم است. ویروس‌ها، به غلظت‌های مختلفی نیاز دارند، آنتروویروس‌ها برای غیرفعال شدن به ۲۰۰۰ppm به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه نیاز دارند.

یک ماشین خودکار برای سترون کردن ابزار طبی، جراحی و دندانپزشکی ساخته شده است. این ماشین از اسید پراستیک بافر شده مایع به غلظت ۰/۵-۰/۱٪ استفاده می‌کند. سیستم‌های سترون‌سازی با اسید پراستیک برای دستگاه‌های همودیالیز نیز به کار گرفته شده‌اند. صنایع نوشابه‌سازی و فراوری غذا، به طور گسترده از اسید پراستیک استفاده می‌کنند، زیرا محصولات ناشی از تجزیه، اگر خیلی رقیق باشند، رایحه، طعم یا سمیت قابل اعتراض ایجاد نمی‌کنند؛ و شستن نیز ضروری نیست.

اسید پراستیک یک پیش‌برنده[2] قوی تومور است، اما یک سرطانزای ضعیف می‌باشد. این ماده در آزمون Ames، موتاژن نیست.

تابش اشعه فرابنفش

تابش اشعه فرابنفش در بعضی بخش‌های مراقبت سلامت روش دیگری از گندزدایی محل‌های مراقبت از بیماران است. این کار معمولاً با سیستم‌های خودکار انجام می‌شود تا تماس کارمندان با ابزار آلودگی‌زدایی شده کاهش یابد. این کار فعالیت کشندگی سریعی برضد بیماری‌زاهای متعدد دارد که آلودگی‌زدایی مؤثری را برای باکتری‌های در حال رشد در عرض کمتر از ۲۵ دقیقه و در مورد *C.difficile* در کمتر از یک ساعت ایجاد می‌کند.

فلزات سنگین

فلزات سنگین - عمدتاً جیوه و نقره - اکنون به ندرت به عنوان گندزدا به کار می‌روند. جیوه یک خطر زیست محیطی است و در برخی باکتری‌های بیماریزا، مقاومت با واسطه پلاسمید به ترکیبات جیوه ایجاد شده است. افزایش حساسیت به تیمروسال[3] شایع است: احتمالاً تا ۴۰٪ از افراد. پوشش‌های لاستیکی و پلاستیکی، این ترکیبات را از محلول به خود جذب می‌کنند. با این همه، **تیمروسال** ۰/۰۰۱ تا ۰/۰۰۴ درصد هنوز به عنوان نگهدارنده واکسن‌ها، آنتی‌توکسین‌ها و سرم‌های ایمنی به کار می‌رود. هر چند هنوز هیچ ارتباطی بین تیمروسال و اوتیسم مشخص نشده است، واکسن‌های عاری از تیمروسال برای کودکان و زنان باردار در دسترس می‌باشند.

نمک‌های غیرآلی نقره، قویاً باکتری‌کش هستند. **نیترات نقره** (۱:۱۰۰۰) بیش از همه به کار رفته است، به ویژه به عنوان پیشگیری کننده از افتالمیت گونوکوکی در نوزادان. برای این مورد

1. peracetic

2. Promoter

3. thimerosal

مصرف، پمادهای آنتی بیوتیکی جایگزین نیترات نقره شده‌اند. **سولفادیازین نقره** به آهستگی نقره را آزاد می‌کند و برای سرکوب رشد باکتریایی در زخم‌های سوختگی به کار می‌رود (فصل ۴۶ را ببینید).

سترون‌سازها

برای سال‌های متمادی، **بخار** تحت فشار (**اتوکلاوکردن**) در 120°C به مدت ۳۰ دقیقه، روش پایه برای سترون کردن ابزارآلات و مواد مقاوم به حرارت بوده است. اگر اتوکلاوکردن ممکن نباشد (مثل ابزار دارای عدسی و مواد حاوی پلاستیک و لاستیک) **اکسید اتیلن** با غلظت 440-1200mg/L در دمای 45-60°C با رطوبت نسبی ۶۰-۳۰٪ به کار می‌رود؛ اکسید اتیلن با فلوئوروکربن یا دی‌اکسیدکربن رقیق می‌شود تا خطر انفجار کاهش یابد. غلظت‌های بیشتر برای افزایش نفوذ به کار رفته است.

اکسید اتیلن به عنوان جهش‌زا و سرطانزا تقسیم‌بندی شده است. حد مجاز در معرض قرارگیری (PEL) تعیین شده توسط OSHA برای اکسید اتیلن، 1ppm است که به صورت TWA (میانگین برحسب زمان) محاسبه می‌شود. جایگزین‌های موردنظر عبارتند از: پراکسیدهیدروژن به حالت بخار، اسیدپراستیک، اوزون، پلاسمای گازی، دی‌اکسید کلر، فرمالدئید و اکسید پروپیلن. هر یک از این سترون‌سازها، مشکلات و مزایای بالقوه دارند. سیستم‌های خودکار اسیدپراستیک به طور فزاینده برای آلودگی‌زدایی به میزان زیاد و سترون‌سازی آندوسکوپ‌ها و دستگاه‌های همودیالیز به کار گرفته می‌شوند که به دلیل کارآیی آن‌ها، ویژگی‌های خودکار بودن و سمیت کم محصولات باقیمانده پس از سترون‌سازی است.

نگهدارنده‌ها

گندزداها به عنوان نگهدارنده برای پیشگیری از رشد بیش از حد باکتری‌ها و قارچ‌ها در موارد زیر به کار می‌روند: محصولات داروسازی، معرف‌ها و سرم‌های آزمایشگاهی، محصولات آرایشی و عدسی‌های تماسی. ویال‌های چندبار مصرف داروهایی که ممکن است از خلال سرپوش لاستیکی مجدداً در داخل ویال برگردانده شوند و قطره‌های چشمی و بینی به نگهدارنده احتیاج دارند. نگهدارنده‌ها نباید برای بافتی که روی آن استعمال می‌شوند، تحریک کننده یا سمی باشند؛ باید در پیشگیری از رشد میکروارگانیسم‌هایی که احتمال دارد آنها را آلوده کنند، مؤثر باشند؛ و باید پایداری و قابلیت حل شدن کافی داشته باشند تا فعال باقی بمانند.

مواد نگهدارنده‌ای که به طور رایج به کار می‌روند، عبارتند از: اسیدهای آلی مانند **اسید بنزوئیک** و نمک‌هایش، **پارابن** (که آلکیل استرهای *p*- هیدروکسی بنزوئیک اسید است)، اسید سوربیک و نمک‌هایش، ترکیبات فنلی، ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی، الکل‌ها و ترکیبات جیوه، مانند تیمروسال با غلظت ۰/۰۰۱-۰/۰۰۴٪.

خلاصه: آنتی‌بیوتیک‌های متفرقه

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
نیتروایمیدازول				
• مترونیدازول	گسیختن زنجیره انتقال الکترون	فعالیت باکتری‌کشی علیه باکتری‌های بی‌هوازی و تک‌یاخته‌های آسیب‌پذیر	عفونت‌های بی‌هوازی، واژینیت، کولیت ناشی از *C.difficile*	خوراکی یا داخل وریدی، پاکسازی کبدی (نیمه عمر ۸ ساعت). اگر با الکل مصرف شود، واکنش شبه دی سولفیرام ایجاد می‌کند. سمیت: ناراحتی گوارشی، طعم فلزی، نوروپاتی، تشنج
• *تینیدازول، خوراکی؛ مشابه مترونیدازول اما تجویز یک بار در روز؛ برای درمان عفونت‌های تریکومونایی، ژیاردیاز، و آمیبیاز به کار می‌رود.*				
ماکرولید				
• فیداکسومیسین	مهار RNA پلی‌مراز باکتری	اثر باکتری‌کشی بر روی باکتری‌های گرم مثبت	کولیت ناشی از *کلستریدیوم دیفیسیل*	خوراکی، سطوح خونی بسیار ناچیز *سمیت:* مشکلات غیراختصاصی گوارشی

زیرگروه، دارو	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
• ریفاکسیمین	مهار RNA پلی‌مراز باکتری	اثر باکتری‌کشی بر روی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی	اسهال مسافران، انسفالوپاتی کبدی، کولیت *C.difficile*، سندرم روده تحریک‌پذیر	خوراکی، سطح خونی ناچیز سمیت: تهوع
داروهای ضدعفونی کننده ادرار				
• نیتروفورانتوئین	به طور کامل شناخته نشده است. مانع سنتز پروتئین شده و چندین سیستم آنزیمی باکتریایی را مهار می‌کند.	فعالیت باکتریوستاتیک یا باکتری‌کشی علیه باکتری‌های آسیب‌پذیر	عفونت‌های بدون عارضه دستگاه ادراری. پروفیلاکسی درازمدت	خوراکی.پاکسازی کلیوی سریع (نیمه عمر ۰/۵ ساعت). سطح خونی ناچیز است. در نارسایی کلیوی نباید تجویز شود. سمیت: ناراحتی گوارشی، نوروپاتی پنومونیت ناشی از بیش حساسیتی

• *متنامین هیپورات و متنامین ماندلات: خوراکی؛ فرمالدئید را در pH اسیدی در ادرار آزاد می‌کند؛ تنها برای پیشگیری (نه درمان) عفونت‌های دستگاه ادراری به کار می‌رود.*

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
MISCELLANEOUS ANTIMICROBIAL DRUGS	
Colistimethate sodium	Generic, Coly-Mycin M
Fidaxomicin	Dificid
Methenamine hippurate	Generic, Hiprex
Methenamine mandelate	Generic, Mandelamine
Metronidazole	Generic, Flagyl, Metro
Mupirocin	Generic, Bactroban, Centany
Nitrofurantoin	Generic, Macrodantin, Macrobid
Polymyxin B (Polymyxin B sulfate)	Generic
DISINFECTANTS, ANTISEPTICS, & STERILANTS	
Benzalkonium	Generic, Zephiran
Benzoyl peroxide	Generic
Chlorhexidine gluconate topical	Generic, Hibiclens, Betasept, others
Chlorhexidine gluconate, oral rinse: 0.12%	Peridex, Periogard
Glutaraldehyde	Cidex
Iodine aqueous	Generic, Lugol's Solution
Iodine tincture	Generic
Nitrofurazone	Generic, Furacin
Ortho-phthalaldehyde	Cidex OPA
Povidone-iodine	Generic, Betadine
Silver nitrate	Generic
Thimerosal	Generic, Mersol

منابع

Bischoff WE et al: Handwashing compliance by health care workers: The impact of introducing an accessible, alcohol-based hand antiseptic. Arch Intern Med 2000;160:1017.

Chambers HF, Winston LG: Mupirocin prophylaxis misses by a nose. Ann Intern Med 2004;140:484.

Gordin FM et al: Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based hand-rub. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:650.

Hoonmo LK, DuPont HL: Rifaximin: A unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. Curr Opin Gastroenterol 2010;26:17.

Humphreys PN: Testing standards for sporicides. J Hosp Infect 2011;77:193.

Louie TJ et al: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011;364:422.

Medical Letter: Tinidazole (Tindamax)—a new anti-protozoal drug. Med Lett Drugs Ther 2004;46:70.

Meyer GW: Endoscope disinfection. www.uptodate.com/contents/endoscope-disinfection. UpToDate 2017.

Noorani A et al: Systematic review and meta-analysis of preoperative antisepsis with chlorhexidine versus povidone-iodine in clean-contaminated surgery. Br J Surg 2010;97:1614.

Rutala WA, Weber DJ: Disinfection and sterilization in health care facilities: an overview and current issues. Infect Dis Clin N Am 2016;30:609.

Rutala WA, Weber DJ: New disinfection and sterilization methods. Emerg Infect Dis 2001;7:348.

Widmer AF, Frei R: Decontamination, disinfection, and sterilization. In: Murray PR et al (editors): *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed. American Society for Microbiology, 1999.

پاسخ مطالعه‌ی موردی

بیمار باید تحت درمان با مترونیدازول خوراکی قرار گیرد که داروی ارجح برای درمان موارد خفیف تا متوسط ناشی از *کلستریدیوم دیفیسیل* می‌باشد؛ از ونکومایسین خوراکی نیز می‌توان استفاده کرد و این مورد درمان ارجح در موارد شدید و بیماران کهنسال است. فیداکسومیسین درمان مؤثری برای عفونت‌های ناشی از *C.difficile* است اما از درمان‌های خط اول گران‌تر می‌باشد. اتاق می‌بایست با محلول سفیدکننده غلیظ (با غلظت ۵۰۰۰ppm) به علت خاصیت از بین‌برندگی اسپور تمیز شود. دیگر موارد اسپورکش نیز ممکن است مؤثر باشند.

فصل

۵۱

کاربرد بالینی داروهای ضدمیکروبی

Harry W.Lampiris, MD, & Daniel S. Maddix, PharmD

مطالعهٔ موردی

پیرمرد ۶۵ سالهای بـه دلیـل همـاچوری میکروسـکوپی جهـت سیستوسکوپی قرار می‌گیرد تا از نظر بدخیمی‌هـای ادراری بررسـی شود. بیمار دیزوری و پیوری خفیف دارد و قبـل از انجـام عمـل بـه صورت تجربی تحت درمـان خـوراکی بـا سیپروفلوکساسـین بـرای عفونت احتمالی دستگاه ادراری قرار می‌گیرد تا عمـل را بـه خـوبی تحمل کند. تقریباً ۴۸ ساعت بعد از عمل، بیمـار بـه دلیـل گیجـی، دیزوری و لرز به اورژانس آورده می‌شود. در معاینه بالینی فشارخون ۹۰/۵۰، نبض ۱۲۰، دمـای بـدن ۳۸/۵°C و تعـداد تـنفس ۲۴ دارد. بیمار آگاهی به زمان و مکان ندارد، ولی معاینات بـالینی غیرواضـح است. بررسی‌هـای آزمایشـگاهی WBC: $۲۴۰۰۰/mm^3$ و افـزایش سطح لاکتات سرم را نشان می‌دهـد. WBC در ادرار ۳۰۰ عـدد در هر فیلد میکروسکوپی و نمونه ادرار محتوی بـاکتری بـا شـدت +۴ است. چه ارگانیسم‌های احتمالی مسئول علائم بیمار مـی‌باشـند؟ در این زمان، شما چه آنتـی‌بیوتیـک (هـایی) را بـرای عفونـت بـالقوه مرگ‌آور بیمار انتخاب می‌کنید؟

پیدایش داروهای ضدمیکروبی، نمایانگر یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌ها در روش‌های درمانی است: هم در کنترل یا علاج عفونـت‌هـای جدی و هم در پیشگیری و درمان عوارض عفونی سایر شیوه‌هـای درمانی از قبیل شیمی‌درمانی سرطان، تضعیف ایمنی و جراحـی. بـا این حال، شواهد روزافزونی وجود دارد کـه بـه طـور گسـترده‌ای در ایالات متحده، داروهای ضدمیکروبی در بسیاری از مـوارد سـرپایی، بیش از حد نسخه می‌شوند؛ هم اکنون در دسترس بـودن داروهـای ضدمیکروبی بدون نسخه در بسیاری از کشورهای در حـال توسـعه، با تسهیل پیدایش مقاومت میکروبی، انتخاب شیوه‌هـای درمـانی را در درمان عفونت‌های تهدیدکننده زندگی، شدیداً محدود کرده است. بنابراین، پزشک ابتدا باید مشخص کند که آیا درمـان ضـدمیکروبی برای بیمار معین، ضروری است. سؤالات اختصاصی کـه فـرد بایـد بپرسد، عبارتند از:

۱. آیا داروی ضدمیکروبی براساس یافته‌های بـالینی، مـورد مصـرف دارد؟ یا بدون مخاطره است که منتظر بمانیم تا چنین یافته‌هـای بالینی، پدیدار شوند؟
۲. آیا نمونه‌های بالینی مناسبی گرفته شـده‌انـد تـا یـک تشـخیص میکروب شناختی اثبات شود؟
۳. عوامل اتیولوژیک قابل انتظار در مورد بیماری فرد کدامند؟
۴. چه اقداماتی برای محافظت از افراد در معرض تماس با بیمار باید انجام شود تا از سرایت عفونت پیشگیری شود؟ و چـه اقـداماتی باید اتخاذ گردد تا از تماس پیشگیری شود؟
۵. آیا شواهد بالینی[1] (مثل کارآزمایی بالینی بـه خـوبی انجـام شـده) وجود دارد که بیمار از درمان ضدمیکروبی متنفع گردد؟

پس از آن که علت اختصاصی براساس آزمون‌های میکروب‌شناسی اختصاصی تشخیص داده شد، پرسش‌های دیگـری بایـد در نظر گرفته شوند:

۱. اگر یک پاتوژن میکروبی اختصاصی تشخیص داده شده است، آیا

1. empirical

یک داروی با یک طیف محدودتر را می‌توان جایگزین داروی تجربی نخست نمود؟

۲. آیا یک دارو یا ترکیبی از داروها، ضروری است؟

۳. دوز بهینه، روش تجویز و دوره درمان، چیست؟

۴. چه آزمون‌های اختصاصی (مثلاً آزمون آسیب‌پذیری) باید انجام گیرد تا بیمارانی که به درمان پاسخ نخواهند داد، مشخص شوند؟

۵. چه اقدامات کمکی برای ریشه‌کن کردن عفونت، می‌توان انجام داد؟ برای مثال، آیا جراحی برای خارج کردن بافت مرده یا جسم خارجی یا تخلیه یک آبسه (داروهای ضدمیکروبی ممکن است قادر به نفوذ به این‌ها نباشند) مناسب است؟ آیا این امکان وجود دارد که دوز داروی درمان سرکوبگر ایمنی را در بیمارانی که تحت عمل پیوند عضو قرار گرفته‌اند، کاهش داد؟ آیا می‌توان عوارض مرگ و میر ناشی از عفونت را به وسیلهٔ کاستن از پاسخ ایمونولوژیک میزبان (مثلاً با استفاده از کورتیکواستروئیدها در درمان پنومونی شدید ناشی از *پنوموسیستیس جیرووسی* یا منتژیت ناشی از *استرپتوکوک پنومونیه*)، کاهش داد؟

درمان ضدمیکروبی تجربی

به طور رایج، داروهای ضدمیکروبی، قبل از آن که پاتوژن مسئول یک بیماری خاص یا آسیب‌پذیری به یک داروی ضدمیکروبی خاص شناخته شود، به کار گرفته می‌شوند. این نحوه کاربرد داروی ضدمیکروبی، درمان تجربی[1] یا فرضی[2] نامیده می‌شود و اساس آن بر تجربه بالینی خاص، نهاده شده است. توجیه معمول برای درمان تجربی، این امیدواری است که مداخله زودرس، نتیجه را بهبود خواهد بخشید و در بهترین حالت، این مطلب با کمک آزمون‌های بالینی آینده‌نگر دوسویه کور و با شاهد دارونما، نشان داده شده است. به عنوان مثال، درمان رویدادهای تب‌دار در بیماران سرطانی مبتلا به نوتروپنی به کمک درمان ضدمیکروبی تجربی، تأثیرات سودمند تکان دهنده‌ای در (کاهش) مرگ و میر و از کارافتادگی دارد، هر چند که عامل باکتریایی اختصاصی مسئول تب، فقط در اقلیتی از این قبیل رویدادها مشخص شده است.

بالاخره، اختلالات بالینی بسیاری (از قبیل موارد مشخصی از پنومونی اکتسابی از جامعه) وجود دارند که در آنها تعیین یک پاتوژن اختصاصی، دشوار است. در چنین مواردی، پاسخ بالینی به درمان تجربی ممکن است سرنخ مهمی در مورد پاتوژن احتمالی باشد.

در اغلب موارد، علایم و نشانه‌های عفونت در پی درمان تجربی کاهش می‌یابند و نتایج آزمون میکروبیولوژی در دسترس قرار می‌گیرند که یک تشخیص میکروبیولوژی اختصاصی را تأیید می‌کنند. در شرایط بهینه، پس از شناسایی ارگانیسم مسبب بیماری، درمان تجربی به **«درمان قطعی»** تغییر می‌یابد که نوعاً طیف محدودتری از ارگانیسم‌ها را پوشش می‌دهد و براساس کارآزمایی‌های بالینی (زمانی که داده‌های حاصل از کارآزمایی بالینی یا تجربی وجود نداشته باشد) برای یک مدت مناسب تجویز می‌شود.

رویکرد به درمان تجربی

شروع درمان تجربی باید از یک رهیافت اختصاصی و سیستماتیک پیروی کند.

الف) یک تشخیص بالینی از عفونت میکروبی تنظیم کنید.

با استفاده از همه داده‌های موجود، پزشک باید نتیجه بگیرد که سندرم بالینی قابل توجیه با عفونت (مثلاً پنومونی، سلولیت، سینوزیت) وجود دارد.

ب) نمونه‌هایی برای بررسی آزمایشگاهی به دست آورید.

بررسی نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده به وسیله میکروسکوپ یا بررسی ساده یک نمونه سانتریفوژ نشده ادرار از نظر گلبول سفید و باکتری، ممکن است در زمان خیلی کوتاهی سرنخ‌های اتیولوژیک مهمی به دست دهد. به علاوه، کشت از جایگاه‌های آناتومیک مختلف (خون، خلط، ادرار، مایع مغزی - نخاعی، مدفوع) و روش‌های غیرکشت (آزمودن آنتی‌ژن، PCR، سرولوژی) ممکن است یک اتیولوژی اختصاصی را تأیید کند.

پ) یک تشخیص میکروب‌شناسی تنظیم کنید

شرح حال، معاینه فیزیکی و نتایج آزمایشگاهی فوری و در دسترس (مثل رنگ‌آمیزی گرم برای ادرار یا خلط) ممکن است اطلاعات بسیار اختصاصی را فراهم کند. برای مثال، در یک مرد جوان که دچار اورتریت است و در اسمیر با رنگ‌آمیزی گرم از مه‌آی پیشابراه وی، دیپلوکوک گرم منفی درون سلولی مشاهده می‌شود، محتمل‌ترین پاتوژن، *Neisseria Gonorrhoeae* است. با این حال در مورد اخیر، پزشک باید آگاه باشد که در تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به اورتریت گونوکوکی، نتیجه‌ی رنگ‌آمیزی گرم منفی خواهد بود و از طرف دیگر، تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به اورتریت گونوکوکی - حتی با وجود یک رنگ‌آمیزی گرم تشخیص دهنده - واجد عفونت کلامیدیایی همزمان هستند که در اسمیر یا رنگ‌آمیزی گرم، آشکار نمی‌شود.

1. empirical
2. presumptive

ت) ضرورت درمان تجربی را معین کنید

شروع درمان تجربی یک تصمیم بالینی مهم است که بخشی از آن براساس تجربه و بخشی براساس داده‌های حاصل از آزمون‌های بالینی است. درمان تجربی هنگامی به کار می‌رود که اگر درمان تا زمان آشکارسازی یک پاتوژن اختصاصی توسط آزمایشگاه بالینی به تعویق افتد، احتمال خطر از کارافتادگی جدی یا مرگ قابل توجه باشد.

در شرایط دیگر، درمان تجربی ممکن است به دلایل بهداشت عمومی مورد مصرف داشته باشد و نه به این دلیل که این نوع درمان در یک بیمار خاص، نتیجه بهتری دارد. برای مثال، وجود اورتریت در یک مرد جوان که از نظر جنسی فعال است (علیرغم فقدان تأیید میکروب‌شناسی در زمان تشخیص) معمولاً درمان *Neisseria Gonorrhoeae* و *Chlamydia trachomatis* را ایجاب می‌کند. از آن جا که احتمال عدم پذیرش مراجعات بعدی در این جمعیت از بیماران زیاد است، انجام درمان تجربی ضروری است تا علاج عفونت در اولین مراجعه، تضمین شود و به این ترتیب از انتقال بیشتر پیشگیری شود.

ث) درمان را برقرار کنید

گزینش درمان تجربی ممکن است براساس تشخیص میکروب‌شناسی یا براساس تشخیص بالینی بدون سرنخ میکروب‌شناسی، انجام شود. اگر هیچ گونه اطلاعات میکروب‌شناسی در دسترس نیست، طیف ضدمیکروبی دارو یا داروهایی که انتخاب می‌شوند، الزاماً باید وسیع‌تر باشد به نحوی که محتمل‌ترین پاتوژن‌های مسئول ناخوشی بیمار را در بر گیرد.

انتخاب داروی ضدمیکروبی

گزینش از میان چندین دارو، بستگی به **عوامل میزبان** دارد که شامل موارد زیر هستند: (۱) وضعیت‌های بیماری همزمان (مانند AIDS، نوتروپنی ناشی از مصرف داروهای سیتوتوکسیک شیمی‌درمانی، پیوند عضو، بیماری مزمن شدید کبدی یا بیماری کلیوی) یا استفاده از داروهای سرکوب کننده‌ی ایمنی؛ (۲) عوارض جانبی قبلی دارو؛ (۳) حذف یا سم‌زدایی مختل دارو (این مسئله ممکن است ژنتیکی باشد ولی بیشتر با اختلال عملکرد کلیوی یا کبدی ناشی از بیماری زمینه‌ای همراه است)؛ (۴) سن بیمار؛ (۵) وضعیت بارداری؛ (۶) تماس اپیدمیولوژیک (مانند تماس با یک عضو بیمار خانواده یا حیوان خانگی، سابقه اخیر بستری شدن، سابقه اخیر مسافرت، تماس شغلی، یا شریک جنسی جدید).

عوامل فارماکولوژیک عبارتند از: (۱) کینتیک جذب، توزیع و دفع؛ (۲) توانایی دارو در رسیدن به موضع عفونت؛ (۳) سمیت بالقوه یک دارو؛ (۴) تداخل فارماکوکینتیکی یا فارماکودینامیکی با داروهای دیگر.

دانش در مورد **آسیب‌پذیری** یک ارگانیسم به یک داروی اختصاصی در بیماران یا جامعه، برای گزینش درمان تجربی اهمیت دارد. تفاوت‌های فارماکوکینتیک بین داروهایی که طیف ضدمیکروبی مشابه دارند، ممکن است برای کاستن از نوبت‌های دوزبندی مورد استفاده قرار گیرد (مثلاً سفتریاکسون ارتاپنم یا داپتومایسین را می‌توان بدون این که مشکلی ایجاد کند، هر ۲۴ ساعت داد). بالاخره، توجه فزاینده‌ای به هزینه درمان ضدمیکروبی معطوف شده است، به خصوص هنگامی که برای یک عفونت خاص، داروهای متعددی با کارآیی و سمیت تقریباً مشابه در دسترس باشد. تغییر آنتی‌بیوتیک داخل وریدی به خوراکی برای تجویز درازمدت می‌تواند بسیار مقرون به صرفه باشد.

رهنمودهای خلاصه‌ای برای درمان تجربی براساس تشخیص میکروبی فرضی و موضع عفونت، در جدول‌های ۱-۵۱ و ۲-۵۱ ارائه شده است.

■ درمان ضدمیکروبی عفونت‌های با اتیولوژی شناخته شده

تفسیر نتایج کشت

نمونه‌های کشت که به طور مناسب گرفته شده و پردازش شده باشند، معمولاً اطلاعات قابل اعتمادی درباره علت عفونت می‌دهند. فقدان یک تشخیص میکروب‌شناسی تأیید شده، ممکن است به دلایل زیر باشد:

۱. خطای نمونه‌گیری، مثلاً کشت پس از مصرف داروهای ضدمیکروبی گرفته شده باشد، مقدار یا کیفیت نمونه‌ی گرفته شده کافی نباشد، یا نمونه‌ی فرستاده شده برای کشت، آلوده شده باشد.
۲. ارگانیسم‌های غیرقابل کشت یا با رشد آهسته (*هیستوپلاسماکپسولاتوم*، گونه‌های *بارتونلا* یا *بروسلا*) که در این موارد غالباً پیش از آن که رشد کافی برای آشکارسازی انجام شده باشد، کشت‌ها دور ریخته می‌شوند.
۳. درخواست کردن کشت‌های **باکتریایی**، هنگامی که عفونت به دلیل ارگانیسم‌های دیگر است.
۴. تشخیص ندادن نیاز به محیط‌ها یا روش‌های جداسازی (isolation) مخصوص (مثلاً: آگار عصاره مخمر زغال فعال برای جداسازی گونه‌های *Legionella*؛ سیستم کشت بافتی shell-vial برای جداسازی سریع CMV).

حتی در مورد یک بیماری عفونی کلاسیک که روش‌های جداسازی برای آن، از ده‌ها سال پیش معین شده است (مثل

پنومونی پنوموکوکی، سل ریوی، فارنژیت استرپتوکوکی) ممکن است حساسیت این روش کشت برای مشخص کردن همه موارد بیماری، ناکافی باشد.

هدایت درمان ضدمیکروبی عفونت‌های مشخص شده

آزمون آسیب‌پذیری

آزمایش کردن پاتوژن‌های باکتریایی در آزمایشگاه، از نظر آسیب-پذیری آنها به داروهای ضدمیکروبی، برای تأیید آسیب‌پذیری (به صورت ایده‌آل) به یک داروی ضدمیکروبی غیررسمی با طیف محدود، بی‌نهایت ارزشمند است. آزمون‌ها، غلظتی از دارو را که برای مهار رشد ارگانیسم (**حداقل غلظت مهارکننده = MIC**) یا برای کشتن ارگانیسم (**حداقل غلظت باکتری‌کش = MBC**) مورد نیاز است، اندازه می‌گیرند. سپس می‌توان نتایج این آزمون‌ها را با غلظت شناخته شده دارو در بخش‌های مختلف بدن، ارتباط داد. در اکثر عفونت‌ها، فقط MICها به صورت معمول اندازه‌گیری می‌شوند، اما در عفونت‌هایی که درمان باکتری‌کش مورد نیاز است تا عفونت ریشه‌کن شود (مثل مننژیت، آندوکاردیت، سپسیس در میزبان دچار گرانولوسیتوپنی)، اندازه‌گیری MBC گاهی ممکن است مفید باشد.

روش‌های سنجش اختصاصی

الف) سنجش بتالاکتاماز

در مورد برخی باکتری‌ها (مثل گونه‌های *هموفیلوس*)، سویه‌ها الگوهای آسیب‌پذیری مشابهی دارند، به جز در مورد تولید بتالاکتاماز. در این موارد ممکن است آزمون وسیع آسیب‌پذیری، مورد نیاز نباشد و می‌توان یک آزمون مستقیم بتالاکتاماز را با استفاده از یک سوبسترای بتالاکتام رنگ‌زا (دیسک nitrocefin) جانشین آن کرد.

ب) بررسی‌های هم‌افزایی

این آزمون‌های آزمایشگاهی سعی می‌کنند تداخل‌های دارویی را اندازه بگیرند؛ این تداخل‌ها ممکن است به صورت هم‌افزایی، تجمعی (additive)، بی‌تفاوت یا آنتاگونیستی باشند. به طور کلی، این آزمون‌ها استاندارد نشده‌اند و ارتباط آنها با نتیجه بالینی، به خوبی مشخص نشده است (برای جزئیات، قسمت مربوط به ترکیبات ضدمیکروبی چنددارویی را ببینید).

پایش پاسخ درمانی: دوره درمان

پاسخ درمانی را می‌توان به صورت میکروب شناختی یا بالینی، پایش کرد. کشت نمونه‌هایی که از موضع عفونی گرفته می‌شوند، باید نهایتاً سترون شوند یا ریشه‌کن شدن پاتوژن را نشان دهند؛ این کشت‌ها برای نشان دادن رجعت (recurrence) یا عود (relapse) مفید هستند. پیگیری کشت‌ها ممکن است برای آشکارکردن عفونت افزوده شده (superinfection) یا بروز مقاومت نیز مفید باشد. از نظر بالینی، تظاهرات سیستمیک عفونت در بیمار (ناخوشی، تب، لکوسیتوز) باید ناپدید شوند و یافته‌های بالینی باید بهبود یابند (مثلاً پاک شدن ارتشاح رادیوگرافیک یا کم شدن هیپوکسمی در پنومونی).

دوره درمان قطعی مورد نیاز برای علاج، به نوع پاتوژن، موضع عفونت و عوامل میزبان (بیماران با ضعف ایمنی عموماً به دوره‌های طولانی‌تر درمان نیاز دارند) بستگی دارد. داده‌های دقیقی در مورد دوره درمان برای برخی عفونت‌ها (مثل فارنژیت استرپتوکوکی، سیفیلیس، گونوره، سل، مننژیت کریپتوکوکی) وجود دارد و در موقعیت‌های بسیار دیگری، دوره درمان به طور تجربی تعیین می-شود. کاهش طول درمان ضدمیکروبی برای عفونت‌های خاص، مداخله‌ای است که به جلوگیری از گسترش مقاومت ضدمیکروبی کمک می‌کند. در بسیاری از عفونت‌ها، ممکن است رویکرد ترکیبی دارویی - جراحی برای درمان‌های بالینی نیاز باشد.

شکست بالینی درمان ضدمیکروبی

هنگامی که درمان ضدمیکروبی براساس آزمون آسیب‌پذیری آزمایشگاهی گزینش می‌شود، اگر پاسخ بالینی یا میکروب‌شناسی بیمار ناکافی باشد، بررسی سیستماتیکی باید انجام گیرد تا علت شکست مشخص شود. خطا در آزمون آسیب‌پذیری، نادر است اما نتایج اولیه باید با تکرار آزمون، تأیید شوند. دوزبندی و جذب دارو باید با استفاده از روش‌های زیر، مستقیماً مورد موشکافی و آزمایش قرار گیرند: اندازه‌گیری‌های سرمی، شمارش قرص‌ها، درمان با نظارت مستقیم.

داده‌های بالینی باید بازبینی شوند تا مشخص گردد آیا کارکرد ایمنی بیمار، کافی است و اگر نیست، برای پیشینه کردن آن چه می‌توان کرد. برای مثال، آیا تعداد کافی گرانولوسیت وجود دارد و آیا نقص ایمنی تشخیص داده نشده، سوءتغذیه یا بدخیمی زمینه‌ای موجود است؟ وجود آبسه یا جسم خارجی نیز باید در نظر گرفته شود. بالاخره، کشت و آزمون آسیب‌پذیری را باید تکرار کرد تا معلوم شود آیا عفونت افزوده شده با یک ارگانیسم دیگر، اتفاق افتاده است یا این که پاتوژن اولیه، دچار مقاومت دارویی شده است.

جدول ۱-۵۱. درمان ضدمیکروبی تجربی براساس اتیولوژی میکروب‌شناسی

پاتوژن یا بیماری مورد گمان یا ثابت شده	داروهای انتخاب اول	داروهای جایگزین
کوکسی‌های گرم منفی (هوازی):		
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	TMP-SMZ[1]، سفالوسپورین (نسل دوم یا سوم)	کینولون[2]، ماکرولید[3]
Neisseria gonorrhoeae	سفتریاکسون، سفیکسیم	اسپکتینومایسین، آزیترومایسین
Neisseria meningitidis	پنی سیلین G	کلرامفنیکل، سفتریاکسون، سفوتاکسیم
باسیل‌های گرم منفی (هوازی):		
E coli کلبسیلا، پروتئوس	سفالوسپورین (نسل اول یا دوم)[2]، TMP-SMZ[1]	کینولون[2]، آمینوگلیکوزید[5]
آنتروباکتر، سیتروباکتر، سراتیا	TMP-SMZ[1]، کینولون[2]، کارباپنم[6]	پنی‌سیلین ضدسودومونایی[7]، آمینوگلیکوزید[5]، سفپیم
شیگلا	کینولون[2]	TMP-SMZ[1]، آمپی‌سیلین، آزیترومایسین، سفتریاکسون
سالمونلا	کینولون[2]، سفتریاکسون	کلرامفنیکل، آمپی‌سیلین، TMP-SMZ[1]
Campylobacter jejuni	اریترومایسین یا آزیترومایسین	تتراسیکلین، کینولون[2]
گونه‌های بروسلا	داکسی‌سیلین + ریفامپین یا آمینوگلیکوزید[5]	کلرامفنیکل + آمینوگلیکوزید[5] یا TMP-SMZ[1]
هلیکوباکترپیلوری	مهارکننده پمپ پروتون + آموکسی سیلین + کلاریترومایسین	بیسموت + مترونیدازول + تتراسیکلین + مهار کننده پمپ پروتون
گونه‌های vibrio	تتراسیکلین	کینولون[2]، TMP-SMZ[1]
سودوموناآئروژینوزا	پنی‌سیلین ضد سودومونایی ± آمینوگلیکوزید[5]	پنی‌سیلین ضدپسودومونایی + کینولون[2]؛ سفپیم، سفتازیدیم، کارباپنم ضدسودومونایی[6] یا آزترئونام ± آمینوگلیکوزید[5]
Burkholderia cepacia (سابقاً *Pseudomonas cepacia*)	TMP-SMZ[1]	سفتازیدیم، کلرامفنیکل
Stenotrophomonas maltophilia (سابقاً *Xanthomans maltophilila*)	TMP-SMZ[1]	مینوسیکلین، تیکارسیلین - کلاوولانات، تیگسیکلین، سفتازیدیم، کینولون[2]
گونه‌های لژیونلا	آزیترومایسین یا کینولون[2]	اریترومایسین، کلاریترومایسین
کوکسی‌های گرم مثبت (هوازی):		
استرپتوکوک پنومونیه	پنی‌سیلین[8]	داکسی سیکلین، سفتریاکسون، کینولون ضدپنوموکوک[2]، ماکرولید[4]، لینزولید
Streptococcus pyogenes (گروه A)	پنی‌سیلین، کلیندامایسین	اریترومایسین، سفالوسپورین (نسل اول)[2]
Streptococcus agalactiae (گروه B)	پنی‌سیلین، (± آمینوگلیکوزید)[5]	وانکومایسین
استرپتوکوک‌های ویریدنس	پنی‌سیلین	سفالوسپورین (نسل اول یا سوم)[2]، وانکومایسین
استافیلوکوک طلایی:		
بتالاکتاماز منفی	پنی‌سیلین	سفالوسپورین (نسل اول)[2]، وانکومایسین
بتالاکتاماز مثبت	پنی‌سیلین مقاوم به پنی‌سیلیناز[9]	سفالوسپورین (نسل اول)[2]، وانکومایسین
مقاوم به متی‌سیلین	وانکومایسین	TMP-SMZ[1]، مینوسیکلین، لینزولید، داپتومایسین، تیگسیکلین
گونه‌های آنتروکوک[10]	پنی‌سیلین + آمینوگلیکوزید[6]	وانکومایسین + آمینوگلیکوزید[5]
باسیل‌های گرم مثبت (هوازی):		
گونه‌های Bacillus (غیر از anthracis)	وانکومایسین	ایمی‌پنم، کینولون[2]، کلیندامایسین
گونه‌های لیستریا	آمپی‌سیلین (± آمینوگلیکوزید)[5]	TMP-SMZ[1]
گونه‌های نوکاردیا	سولفادیازین، TMP-SMZ[1]	مینوسیکلین، ایمی‌پنم، آمیکاسین، لینزولید
باکتری‌های بی‌هوازی:		
گرم مثبت (کلوستریدیوم‌ها، پپتوکوک، اکتینومایسس، پپتواسترپتوکوک)	پنی‌سیلین، کلیندامایسین	وانکومایسین، کارباپنم[6]، کلرامفنیکل
Clostridium difficile	مترونیدازول	وانکومایسین، باسیتراسین
Bacteroides fragilis	مترونیدازول	کلرامفنیکل، ترکیب‌های بتالاکتام با

جدول ۱-۵۱ درمان ضدمیکروبی تجربی براساس اتیولوژی میکروب‌شناسی

پاتوژن یا بیماری مورد گمان یا ثابت شده	داروهای انتخاب اول	داروهای جایگزین
		مهارکننده بتالاکتاماز، کارباپنم[6]، کلیندامایسین
Fusobacterium, prevotella, porphyromonas	مترونیدازول، کلیندامایسین، پنی‌سیلین	مانند *B fragilis*
مایکوباکتری‌ها:		
Mycobacterium tuberculosis	ایزونیازید + ریفامپین + اتامبوتول + پیرازینامید	استرپتومایسین، موکسی‌فلوکساسین، آمیکاسین، اتیونامید، سیکلوسرین، PAS، لینزولید
Mycobacterium Lepra		
پرباسیل	داپسون + ریفامپین + کلوفازیمین	
کم باسیل	داپسون + ریفامپین	
مایکوپلاسما پنومونیه	تتراسیکلین، اریترومایسین	آزیترومایسین، کلاریترومایسین، کینولون[3]
کلامیدیا:		
C trachomatis	تتراسیکلین، آزیترومایسین	کلیندامایسین، افلوکساسین
C pneumoniae	تتراسیکلین، اریترومایسین	کلاریترومایسین، آزیترومایسین
C psittaci	تتراسیکلین	کلرامفنیکل
اسپیروکت‌ها:		
Borrelia recurrentis	داکسی‌سیکلین	اریترومایسین، پنی‌سیلین، کلرامفنیکل
Borrelia burgdorferi		
زودرس	داکسی‌سیکلین، آموکسی‌سیلین	سفوروکسیم، آگزیتیل، پنی‌سیلین
دیررس	سفتریاکسون	
گونه‌های *Leptospira*	پنی‌سیلین	تتراسیکلین
گونه‌های *Treponema*	پنی‌سیلین	تتراسیکلین، آزیترومایسین، سفتریاکسون
قارچ‌ها:		
گونه‌های آسپرژیلوس	وریکونازول	آمفوتریسین B، ایتراکونازول، کاسپوفونجین، ایزاووکونازول
گونه‌های *Blastomyces*	آمفوتریسین B	ایتراکونازول، فلوکونازول
گونه‌های کاندیدا	آمفوتریسین B، اکینوکاندین[11]	فلوکونازول، ایتراکونازول، وری کونازول
Crytococcus neoformans	آمفوتریسین B± فلوسیتوزین (5-FC)	فلوکونازول، وری کونازول
Coccidioides immitis	آمفوتریسین B	فلوکونازول، ایتراکونازول، وری کونازول، پوساکونازول
هیستوپلاسما کپسولاتوم	آمفوتریسین B	ایتراکونازول
(Rhizopus, Absidia) Mucoraceae	آمفوتریسین B	پوساکونازول، ایزاووکونازول
Sporothrix schenkii	آمفوتریسین B	ایتراکونازول

۱) تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول (TMP-SMZ)، مخلوطی از یک قسمت تری‌متوپریم به اضافه پنج قسمت سولفامتوکسازول است.

۲) سفالوسپورین‌های نسل اول: سفالوتین، سفاپیرین، یا سفازولین برای تجویز تزریقی؛ سفالکسین یا سفادروکسین، برای تجویز خوراکی. سفالوسپورین‌های نسل دوم: سفوروکسیم، برای تجویز تزریقی؛ سفاکلور، سفوروکسیم آگزتیل، سفپروزیل برای تجویز خوراکی. سفالوسپورین‌های نسل سوم: سفتازیدیم، سفوتاکسیم، سفتریاکسون برای تجویز تزریقی؛ سفیکسیم، سفپودوکسیم، سفتی بوتن، سفدینیر، سفدی‌تورن برای تجویز خوراکی. سفالوسپورین نسل چهارم: سفپیم برای تجویز تزریقی. سفامایسین‌ها: سفوکسیتین و سفوتتان برای تجویز تزریقی.

۳) کینولون‌ها: سیپروفلوکسازین، جمی فلوکساسین، لووفلوکساسین، موکسی‌فلوکساسین، نورفلوکساسین، افلوکساسین. نورفلوکساسین در درمان عفونت‌های سیستمیک مؤثر نیست. جمی فلوکساسین، لووفلوکساسین و موکسی فلوکساسین برضد پنوموکوک بیشترین فعالیت را دارند. سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین برضد *پسودوموناس ائروژینوزا* فعالیت خوب دارد.

۴) ماکرولیدها: آزیترومایسین، کلاریترومایسین، دیریتومایسین، اریترومایسین.

۵) به طور کلی، استرپتومایسین و جنتامایسین برای درمان عفونت با ارگانیسم‌های گرم مثبت به کار می‌روند، در حالی که جنتامایسین، توبرامایسین و آمیکاسین برای درمان عفونت با گرم منفی استفاده می‌شوند.

۶) کارباپنم‌ها: دوری‌پنم، ارتاپنم، ایمی‌پنم، مروپنم. اتراپنم برضد انتروکک، *آسینتوباکتر* و *پسودوموناس ائروژینوزا* فعالیت ندارد.

۷) پنی‌سیلین ضدسودومونایی: پی‌پراسیلین، پی‌پراسیلین / تازوباکتام، تیکارسیلین / کلاولانیک اسید.

۸) زیرنویس ۳ در جدول ۲-۵۱ را جهت دستورالعمل درمان مننژیت‌های پنوموکوکی مقاوم به پنی‌سیلین ببینید.

۹) نافسیلین یا اگزاسیلین تزریقی؛ دی‌کلوگزاسیلین خوراکی

۱۰) هیچ گونه رژیمی که به طور قابل اطمینان برای انتروکک مقاوم به وانکومایسین، باکتری‌کش باشد وجود ندارد. داپتومایسین در آزمایشگاه فعالیت باکتری‌کشی دارد. رژیم‌هایی که مؤثر گزارش شده‌اند عبارتند از: نیتروفورانتوئین (برای عفونت دستگاه ادراری)؛ رژیم‌های بالقوه برای باکتریمی، عبارتند از: داپتومایسین، لینزولید و دالفوپریستین

جدول ۲-۵۱. درمان ضدمیکروبی تجربی براساس موضع عفونت

موضع احتمالی عفونت	پاتوژن‌های شایع	داروهای انتخاب اول	داروهای جایگزین
آندوکاردیت باکتریایی			
حاد	*Staphylococcus aureus*	وانکومایسین + سفتریاکسون	پنی‌سیلین مقاوم به پنی‌سیلیناز[1] + جنتامایسین
تحت حاد	*استرپتوکوک‌های ویریدنس، آنتروکوک‌ها*	پنی‌سیلین + جنتامایسین	وانکومایسین + جنتامایسین
آرتریت‌سپتیک			
کودک	H influenzae, S aureus, β-hemolytic streptococci	سفتریاکسون + وانکومایسین	وانکومایسین + آمپی‌سیلین - سولباکتام یا ارتاپنم
بزرگسال	S اورئوس، آنتروباکتریاسه، نایسریاگنوره‌آ	وانکومایسین + سفتریاکسون	وانکومایسین + ارتاپنم، یا کینولون
اوتیت مدیای حاد، سینوزیت	*H influenza, S pneumoniae, M catarhalis*	آموکسی‌سیلین	آموکسی‌سیلین - کلاوولانات، سفوروکسیم آگزتیل، TMP-SMZ
سلولیت	*S aureus*، استرپتوکوک گروه A	پنی‌سیلین مقاوم به پنی‌سیلیناز، سفالوسپورین (نسل اول)[2]	وانکومایسین، کلیندامایسین، لینزولید، داپتومایسین
مننژیت			
نوزاد	استرپتوکوک گروه B، E Coli، Listeria	آمپی‌سیلین + سفالوسپورین (نسل سوم)	آمپی‌سیلین + آمینوگلیکوزید، مروپنم، کلرامفنیکل
کودک	H influenzae، پنوموکوک، مننگوکوک	سفتریاکسون یا سفوتاکسیم ± وانکومایسین[3]	کلرامفنیکل، مروپنم
بزرگسال	پنوموکوک، مننگوکوک	سفتریاکسون، سفوتاکسیم	وانکومایسین[3] + سفتریاکسون یا سفوتاکسیم
پریتونیت در اثر پارگی احشا	کلی‌فرم‌ها، *B fragilis*	مترونیدازول + سفالوسپورین (نسل سوم)، پیپراسیلین - تازوباکتام	کارباپنم، تیگسیکلین
پنومونی			
نوزاد	مانند مننژیت نوزادی		
کودک	پنوموکوک، *H influenza, S aureus*	سفتریاکسون، سفوروکسیم، سفوتاکسیم	آمپی‌سیلین - سولباکتام
بزرگسال (اکتسابی از جامعه)	پنوموکوک، *Mycoplasma*، *Legionella*، *H influenzae*، *S aureus*، *Chlamydophila Pneumonia*، کلی‌فرم‌ها	**سرپایی:** ماکرولید[2]، آموکسی‌سیلین، تتراسیکلین **بستری:** ماکرولید[4] + سفوتاکسیم، سفتریاکسون، ارتاپنم یا آمپی‌سیلین	**سرپایی:** کینولون **بستری:** داکسی‌سیکلین + سفوتاکسیم، سفتریاکسون، ارتاپنم، یا آمپی‌سیلین؛ کینولون‌های تنفسی[5]
سپتی‌سمی[6]	هرپاتوژنی	وانکومایسین + سفالوسپورین (نسل سوم) یا پیپراسیلین / تازوباکتام یا ایمی‌پنم یا مروپنم	
سپتی‌سمی با گرانولوسیتوپنی	هرپاتوژنی	پنی‌سیلین ضدپسودومونایی + آمینوگلیکوزید؛ سفتازیدیم؛ سفپیم؛ ایمی‌پنم یا مروپنم، اگر تب پس از ۵ روز از درمان تجربی پابرجا ماند، افزودن ضدقارچ سیستمیک را در نظر بگیرید.	

۱) پانوشت ۹، جدول ۱-۵۱
۲) پانوشت ۲، جدول ۵-۵۱
۳) هنگامی که مننژیت در اثر پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین مورد گمان باشد، درمان تجربی با این رژیم توصیه می‌شود.
۴) اریترومایسین، کلاریترومایسین یا آزیترومایسین (یک آزالید) ممکن است به کار رود.
۵) کینولون‌هایی که برای درمان عفونت‌های پنوموکوکی استفاده می‌شوند عبارت‌اند از لووفلوکساسین، موکسی‌فلوکساسین، و ژمی‌فلوکساسین.
۶) داروهای تعدیل ایمنی کمکی مانند دروترکوگین - آلفا را نیز می‌توان به بیماران مبتلا به سپتی‌سمی شدید تجویز کرد.

جدول ۳-۵۱. داروهای ضدمیکروبی باکتری‌کش و باکتریواستاتیک

داروهای باکتری‌کش	داروهای باکتریواستاتیک
آمینوگلیکوزیدها	کلرامفنیکل
باسیتراسین	کلیندامایسین
آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام	اتامبوتول
داپتومایسین	ماکرولیدها
فسفومایسین	نیتروفورانتوئین
آنتی‌بیوتیک‌های گلیکوپپتیدی	نووبیسین
ایزونیازید	اگسازولیدینون‌ها
کتولید	سولفونامیدها
مترونیدازول	تتراسیکلین‌ها
پلی‌میکسین‌ها	تیگسیلین‌ها
پیرازینامید	تری‌متوپریم
کینولون‌ها	
ریفامپین	
استرپتوگرامین‌ها	

فارماکودینامیک ضدمیکروبی

دوره زمانی غلظت دارو، ارتباط نزدیکی با اثر ضدمیکروبی در موضع عفونت، و با اثرات سمی دارد. عوامل فارماکودینامیک عبارتند از: آزمون آسیب‌پذیری پاتوژن، فعالیت دارویی باکتری‌کش در مقابل باکتریواستاتیک و اثرات هم‌افزایی، آنتاگونیسم و پس از آنتی‌بیوتیک (postantibiotic effect) دارو. همراه با فارماکوکینتیک، اطلاعات فارماکودینامیک اجازه می‌دهند که رژیم‌هایی با دوزاژ ضدمیکروبی بهینه را گزینش کنیم.

فعالیت باکتری‌کُش در مقابل باکتریواستاتیک

داروهای ضدباکتریایی را می‌توان به صورت باکتریواستاتیک یا باکتری‌کُش، گروه‌بندی کرد (جدول ۳-۵۱). در مورد داروهایی که عمدتاً باکتریواستاتیک هستند، غلظت دارویی مهارکننده بسیار کمتر از غلظت دارویی باکتری‌کُش است. به طور کلی، داروهای مؤثر بر دیواره سلولی، باکتری‌کُش هستند و داروهایی که ساخت پروتئین را مهار می‌کنند، باکتریواستاتیک می‌باشند.

تقسیم‌بندی داروهای ضدباکتریایی به صورت باکتری‌کُش یا باکتریواستاتیک، محدودیت‌هایی دارد. برخی داروهایی که باکتریواستاتیک در نظر گرفته می‌شوند، ممکن است علیه برخی ارگانیسم‌ها باکتری‌کُش باشند. از طرف دیگر، انتروکوک‌ها با وانکومایسین، پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین هنگامی که به صورت داروی منفرد به کار روند، مهار می‌گردند اما کشته نمی‌شوند.

داروهای باکتریواستاتیک و باکتری‌کُش برای درمان اکثر بیماری‌های عفونی در میزبانی با ایمنی کافی، معادل هستند.

جدول ۴-۵۱. داروهای ضدباکتریایی با اثر پس از آنتی‌بیوتیکی ۱/۵ ساعت یا بیشتر

علیه کوکسی‌های گرم مثبت	علیه باسیل‌های گرم منفی
آمینوگلیکوزیدها	آمینوگلیکوزیدها
کارباپنم‌ها	کارباپنم‌ها
سفالوسپورین‌ها	کلرامفنیکل
کلرامفنیکل	کینولون‌ها
کلیندامایسین	ریفامپین
داپتومایسین	تتراسیکلین‌ها
آنتی‌بیوتیک‌های گلیکوپپتیدی	تیگسیکلین
کتولید	
ماکرولیدها	
اگسازولیدینون‌ها	
پنی‌سیلین‌ها	
کینولون‌ها	
ریفامپین	
استرپتوگرامین‌ها	
سولفونامیدها	
تتراسیکلین‌ها	
تیگسیکلین	
تری‌متوپریم	

داروهای باکتری‌کُش بر باکتریواستاتیک در شرایطی باید ترجیح داده شوند که دفاع‌های موضعی یا سیستمیک میزبان، مختل باشد. داروهای باکتری‌کُش برای درمان آندوکاردیت و سایر عفونت‌های درون رگی، مننژیت و عفونت در بیماران سرطانی دچار نوتروپنی، مورد نیاز هستند.

داروهای باکتری‌کُش را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد: داروهایی که **کشتن وابسته به غلظت** از خود نشان می‌دهند (مثل آمینوگلیکوزیدها و کینولون‌ها) و داروهایی که **کشتن وابسته به زمان** از خود بروز می‌دهند (مانند بتالاکتام‌ها و وانکومایسین). برای داروهایی که کشندگی آنها وابسته به غلظت است، میزان و وسعت کشتن با افزایش غلظت دارو، بیشتر می‌شود. کشتن وابسته به غلظت، یکی از عوامل فارماکودینامیکی است که مسئول کارآمدبودن دوزبندی یک بار در روز برای آمینوگلیکوزیدها می‌باشد. در داروهایی که کشندگی آنها وابسته به زمان است، فعالیت باکتری‌کشی در تمام زمانی که غلظت سرمی بیش از MBC باشد، ادامه می‌یابد.

کلیندامایسین، ریفامپین، لینزولید، و فلوکونازول). در اکثر موارد، درمان خوراکی با این داروها نسبت به درمان تزریقی تأثیر مساوی دارد، ارزان‌تر است و باعث عوارض کمتری می‌شود.

روش داخل وریدی در موارد زیر ترجیح داده می‌شود: (۱) بیماران به شدت بدحال؛ (۲) در بیماران مبتلا به منتژیت یا اندوکاردیت باکتریال؛ (۳) در بیماران مبتلا به تهوع، استفراغ، گاسترکتومی، ایلئوس یا بیماری‌هایی که ممکن است جذب خوراکی را مختل نماید؛ و (۴) به هنگام تجویز آنتی‌بیوتیک‌هایی که به دنبال تجویز خوراکی جذب خوبی ندارند.

شرایطی که فارماکوکینتیک ضدمیکروبی را تغییر می‌دهند

بیماری‌ها و حالات فیزیولوژیک گوناگون، فارماکوکینتیک داروهای ضدمیکروبی را تغییر می‌دهند. اختلال کارکرد کلیوی یا کبدی ممکن است باعث کاهش دفع شود. در جدول ۵-۵۱ داروهایی فهرست شده‌اند که در بیماران مبتلا به عدم کفایت کلیوی یا کبدی، احتیاج به کاهش دوز دارند. کوتاهی در کاستن از دوز داروهای ضدمیکروبی در این گونه بیماران، ممکن است باعث عوارض جانبی شود. در مقابل، ممکن است دوز مورد نیاز از برخی داروها در بیماران مبتلا به سوختگی، فیبروز کیستیک یا تروما افزایش یابد. فارماکوکینتیک داروهای ضدمیکروبی در افراد مسن (فصل ۶۰)، در نوزادان (فصل ۵۹) و در حاملگی تغییر می‌کند.

غلظت‌های دارویی در مایعات بدن

اکثر داروهای ضدمیکروبی، به خوبی در اغلب مایعات و بافت‌های بدن توزیع می‌شوند. نفوذ به درون مایع مغزی - نخاعی، یک استثنا است. اکثر این داروها به مقدار ارزشمندی، به مننژهای غیرملتهب نفوذ نمی‌کنند. اما در صورت وجود منتژیت، غلظت بسیاری از ضدمیکروب‌ها در مایع مغزی - نخاعی افزایش می‌یابد (جدول ۶-۵۱).

پایش غلظت سرمی داروهای ضدمیکروبی

برای اکثر داروهای ضدمیکروبی، رابطه بین دوز و نتیجه درمانی، به خوبی معین شده است و پایش غلظت سرمی برای این داروها، ضروری نیست. برای این که پایش غلظت سرمی به صورت معمول موجه باشد، باید ثابت شود که: (۱) رابطه مستقیمی بین غلظت دارو و کارآیی یا سمیت آن وجود دارد؛ (۲) بین بیمارانی که دوزهای استاندارد می‌گیرند، تنوع زیادی از نظر غلظت سرمی وجود دارد؛ (۳) تفاوت کوچکی بین غلظت‌های درمانی و سمی وجود دارد؛ (۴) سمیت یا کارآیی بالینی دارو به تعویق افتاده است یا اندازه‌گیری آن دشوار است و (۵) روش سنجش دقیقی در دسترس می‌باشد.

جدول ۶-۵۱. نفوذ ضدمیکروب‌های برگزیده به مایع مغزی - نخاعی (CSF).

داروی ضدمیکروبی	غلظت در CSF (مننژ غیرملتهب) برحسب درصد غلظت سرمی	غلظت در CSF (مننژملتهب) برحسب درصد غلظت سرمی
آمپی سیلین	۲-۳	۲-۱۰۰
آزترئونام	۲	۵
سفپیم	۰-۲	۴-۱۲
سفوتاکسیم	۲۲/۵	۲۷-۳۶
سفتازیدیم	۰/۷	۲۰-۴۰
سفتریاکسون	۰/۸-۱/۶	۱۶
سفوروکسیم	۲۰	۱۷-۸۸
سیپروفلوکساسین	۶-۲۷	۲۶-۳۷
ایمی‌پنم	۳/۱	۱۱-۴۱
مروپنم	۰-۷	۱-۵۲
نافسیلین	۲-۱۵	۵-۲۷
پنی‌سیلین G	۱-۲	۸-۱۸
سولفامتوکسازول	۴۰	۱۲-۴۷
تری‌متوپریم	کمتر از ۴۱	۱۲-۶۹
وانکومایسین	۰	۱-۵۳

در کار بالینی، پایش معمول غلظت سرمی در بیمارانی که آمینوگلیکوزید یا وانکومایسین می‌گیرند، انجام می‌شود. نشان داده شده است که پایش غلظت سرمی فلوسیتوزین هنگامی که دوز آن به نحوی تنظیم گردیده که حداکثر غلظت، زیر ۱۰۰µg/mL نگه داشته شود، سمیت را کاهش می‌دهد.

کنترل سمیت داروی ضدمیکروبی

به دلیل تعداد زیاد داروهای ضدمیکروبی در دسترس، معمولاً این امکان وجود دارد تا در بیمارانی که دچار سمیت دارویی جدی می‌شوند، جایگزین مؤثری را برگزینیم (جدول ۱-۵۱). با این حال، برای برخی عفونت‌ها، هیچ جایگزین مؤثری برای داروی انتخاب اول وجود ندارد. برای مثال، در بیماران مبتلا به سیفلیس عصبی که سابقه آنافیلاکسی به پنی‌سیلین دارند، لازم است که آزمون پوستی و حساسیت‌زدایی به پنی‌سیلین انجام شود. این مطلب اهمیت دارد که تاریخچه روشنی از آلرژی دارویی و سایر واکنش‌های دارویی نامطلوب، به دست آوریم. بیمار مبتلا به آلرژی ثابت شده به داروی ضدمیکروبی، باید کارتی را با خود داشته باشد که نام دارو و توصیفی از واکنش، بر آن نوشته شده باشد. واکنش‌گری متقاطع

بین پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها، کمتر از ۱۰٪ است. سفالوسپورین‌ها را می‌توان برای بیمارانی که سابقه بثورات ماکولوپاپولی، به واسطه پنی‌سیلین دارند، تجویز کرد اما از مصرف آنها در بیماران با سابقه واکنش افزایش حساسیت فوری در اثر پنی‌سیلین، باید پرهیز نمود. از طرف دیگر، آزترئونام واکنش متقاطع با پنی‌سیلین‌ها ندارد و می‌توان آن را برای بیمارانی که تاریخچه آنافیلاکسی در اثر پنی‌سیلین دارند، با اطمینان تجویز کرد. در مورد واکنش‌های خفیف، ممکن است امکان ادامه درمان، با مصرف داروهای کمکی یا با کاهش دوزاژ، وجود داشته باشد.

واکنش‌های نامطلوب به داروهای ضدمیکروبی، در چندین گروه با فراوانی بیشتری اتفاق می‌افتند، از جمله: نوزادان، بیماران مسن، بیماران نارسایی کلیه و بیماران مبتلا به ایدز. تعدیل دوز داروهای فهرست شده در جدول ۵-۵۱، برای پیشگیری از عوارض جانبی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، ضروری است. به علاوه، مصرف چندین دارو در بیماران دچار اختلال کلیوی، ممنوع است که به دلیل بیشتر بودن میزان سمیت جدی می‌باشد (جدول ۵-۵۱). برای بحث مربوط به هر دارو، فصل‌های قبلی را ببینید.

ترکیب کردن داروهای ضدمیکروبی

اساس منطقی درمان ضدمیکروبی ترکیبی

بیشتر عفونت‌ها باید با یک داروی ضدمیکروبی منفرد درمان شوند. اگرچه مواردی برای درمان ترکیبی نیز وجود دارد، اما غالباً در کار بالینی، ترکیب کردن داروهای ضدمیکروبی، بیش از حد مورد استفاده قرار می‌گیرد. کاربرد غیرضروری ترکیب داروهای ضدمیکروبی، سمیت و هزینه‌ها را افزایش می‌دهد و ممکن است گاهی باعث کاهش کارآیی به دلیل آنتاگونیسم یک دارو توسط دیگری شود. ترکیب کردن داروهای ضدمیکروبی باید براساس یک یا چند دلیل زیر باشد:

۱. به منظور فراهم کردن درمان تجربی وسیع‌الطیف در بیماران شدیداً بدحال.

۲. به منظور درمان عفونت‌های چندمیکروبی (نظیر آبسه‌های داخل شکمی که معمولاً منشأ آنها ترکیبی از ارگانیسم‌های هوازی و بی‌هوازی گرم منفی و انتروکوک‌ها هستند). ترکیب انتخاب شده از داروهای ضدمیکروبی، باید شایع‌ترین پاتوژن‌های شناخته شده یا مورد گمان را پوشش دهد؛ اما لازم نیست همه‌ی پاتوژن‌های محتمل را پوشش دهد. در دسترس بودن داروهای ضدمیکروبی با پوشش چندمیکروبی عالی (مثل کارباپنم یا مهارکننده‌های بتالاکتاماز) ممکن است نیاز به درمان ترکیبی را در عفونت‌های چندمیکروبی کاهش دهد.

۳. به منظور کاستن از پیدایش سویه‌های مقاوم، ارزش درمان ترکیبی در این زمینه، به وضوح در مورد سل نشان داده شده است.

۴. به منظور کم کردن سمیت وابسته به دوز، به این طریق که یک یا چند جزء از رژیم دارویی، با دوز کمتر استفاده شوند. استفاده از فلوسیتوزین به همراه آمفوتریسین B برای درمان منثزیت کریپتوکوکی در بیماران غیرآلوده به HIV، اجازه می‌دهد دوز آمفوتریسین B را کاهش دهیم که این مطلب با کاهش سمیت کلیوی در اثر آمفوتریسین B همراه است.

۵. به منظور دستیابی به کشتن یا مهار بیشتر. این کاربرد ترکیب کردن داروهای ضدمیکروبی، در پاراگراف‌هایی که در پی می‌آیند، بحث می‌شود.

هم‌افزایی و آنتاگونیسم

اگر اثر مهارکنندگی یا کشندگی دو یا چند داروی ضدمیکروبی، هنگامی که با هم به کار می‌روند، به طور معنی‌داری بیشتر از آن چه باشد که براساس اثر آن داروها به طور منفرد انتظار داریم، می‌گوییم هم‌افزایی اتفاق افتاده است. هم‌افزایی زمانی قابل توجه است که MIC یا MBC هر یک از داروها هنگام مصرف همزمان - نسبت به مصرف به تنهایی - چهار بار یا بیشتر کاهش یابد. آنتاگونیسم هنگامی اتفاق می‌افتد که اثر مهارکنندگی یا کشندگی ترکیبی دو یا چند داروی ضدمیکروبی، به طور معنی‌داری کمتر از آن چه باشد که از مصرف داروها به صورت منفرد انتظار داریم.

مکانیسم‌های اثر هم‌افزایی

نیاز به ترکیب‌های هم‌افزا از داروهای ضدمیکروبی برای درمان آندوکاردیت آنتروکوکی، به وضوح ثابت شده است. فعالیت باکتری‌کشی برای کنترل بهینه آندوکاردیت باکتریایی ضروری است. پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین به همراه جنتامایسین یا استرپتومایسین، برتر از درمان تک‌دارویی با یک پنی‌سیلین یا وانکومایسین است. پنی‌سیلین‌ها و وانکومایسین هنگامی که به تنهایی آزمایش شوند، علیه آنتروکوک‌های جداشده آسیب‌پذیر، صرفاً باکتریواستاتیک هستند. اما وقتی این داروها با یک آمینوگلیکوزید ترکیب شوند، فعالیت باکتری‌کشی به وجود می‌آید. افزودن جنتامایسین یا استرپتومایسین به پنی‌سیلین، کاهش دوره درمان را در بیماران گزینش شده مبتلا به آندوکاردیت در اثر استرپتوکوک ویریدنس میسر می‌کند.

نشان داده شده است که ترکیب‌های ضدمیکروبی هم‌افزای دیگری، مؤثرتر از تک‌درمانی هستند. تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول برای درمان عفونت‌های باکتریایی و پنومونی P

(*jiroveci (carinii*[۱] به طور موفقیت‌آمیز به کار رفته است. مهارکننده‌های بتالاکتاماز، فعالیت بتالاکتام‌ها را (که به طور ذاتی فعال هستند اما قابل هیدرولیز می‌باشند) علیه ارگانیسم‌هایی نظیر *Staphylococcus aureus* و *Bacteroides fragilis* حفظ می‌کنند. سه مکانیسم اصلی برای هم‌افزایی ضدمیکروبی ثابت شده است:

۱. **وقفه مراحل پشت سرهم در یک توالی متابولیک:** تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول بهترین مثال شناخته شده برای این مکانیسم هم‌افزایی است (فصل ۴۶). وقفه دو مرحله پیاپی در مسیر اسیدفولیک توسط تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول، باعث می‌شود مهار رشد بسیار کامل‌تر از آن چه با هر دارو به تنهایی انجام می‌شود، صورت گیرد.

۲. **جلوگیری از غیرفعال شدن توسط آنزیم‌ها:** غیرفعال شدن آنزیمی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام یکی از راه‌های اصلی ایجاد مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام است. جلوگیری از اثر آنزیم بتالاکتاماز به کمک داروهای مهارکنندهٔ بتالاکتاماز (مثل سولباکتام) منجر به هم‌افزایی می‌گردد.

۳. **افزایش برداشت داروی ضدمیکروبی:** پنی‌سیلین‌ها و سایر داروهای مؤثر بر دیواره سلولی، می‌توانند برداشت آمینوگلیکوزیدها توسط تعدادی از باکتری‌ها را افزایش دهند؛ از جمله: استافیلوکوک‌ها، انتروکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها و *پسودوموناآئروژینوزا*. تصور می‌شود که انتروکوک‌ها به طور ذاتی به دلیل داشتن موانع نفوذپذیری، به آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند. همچنین، تصور می‌شود آمفوتریسین B برداشت فلوسیتوزین توسط قارچ‌ها را افزایش دهد.

مکانیسم‌های اثر آنتاگونیستی

مثال‌های اندکی از آنتاگونیسم ضدمیکروبی وجود دارد که ارتباط بالینی داشته باشند. چشمگیرترین مثال، در یک بررسی بر روی بیماران مبتلا به منتژیت پنوموکوکی گزارش شد. میزان مرگ‌ومیر در بیمارانی که با ترکیب پنی‌سیلین و کلرتتراسیکلین درمان شدند، ۷۹٪ بود و این در برابر ۲۱٪ میزان مرگ در بیمارانی بود که درمان تک‌دارویی با پنی‌سیلین دریافت کردند (این نمونه‌ای از اولین مکانیسم پیشنهادشده در زیر است).

به کارگیری یک ترکیب آنتاگونیستی از داروهای ضدمیکروبی، مانع سایر تداخل‌های بالقوه سودمند نمی‌شود. برای مثال، ریفامپین ممکن است اثر پنی‌سیلین‌های ضداستافیلوکوکی یا وانکومایسین را بر استافیلوکوک‌ها، آنتاگونیزه کند. اما داروهای ضدمیکروبی مذکور، ممکن است مانع پیدایش مقاومت به ریفامپین شوند.

دو مکانیسم اصلی از آنتاگونیسم ضدمیکروبی، ثابت شده است:

۱. **مهار فعالیت کشندگی (Cidal) توسط داروهای استاتیک:** داروهای باکتریواستاتیک نظیر تتراسیکلین‌ها و کلرامفنیکل می‌توانند اثر داروهای باکتری‌کش مؤثر بر دیواره سلولی را آنتاگونیزه کنند؛ زیرا لازمه اثر باکتری‌کشی داروهای مؤثر بر دیوارهٔ سلولی این است که باکتری‌ها به طور فعال در حال رشد و تقسیم باشند.

۲. **القای غیرفعال‌سازی آنزیمی:** بعضی باسیل‌های گرم منفی، بتالاکتامازهای القاشدنی دارند، از جمله: گونه‌های انتروباکتر، *پسودوموناآئروژینوزا*، *Serratia marcescens* و *Citrobacter freundii*. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام از قبیل ایمی‌پنم، سفوکسیتین و آمپی‌سیلین، القاکننده‌های قوی تولید بتالاکتاماز هستند اگر یک داروی القاکننده با یک بتالاکتام نظیر پیپراسیلین – که به طور ذاتی فعال اما قابل هیدرولیز است – ترکیب شود، آنتاگونیسم ممکن است به وجود آید.

پروفیلاکسی ضدمیکروبی

داروهای ضدمیکروبی برای پیشگیری از عفونت‌ها در بسیاری از شرایط، مؤثر هستند. پروفیلاکسی ضدمیکروبی باید در شرایطی به کار رود که کارآیی ثابت شده باشد و فواید آن بر خطرها بچربد. پیشگیری ضدمیکروبی را می‌توان به پیشگیری جراحی و پیشگیری غیرجراحی، تقسیم‌بندی کرد.

پیشگیری جراحی[۲]

عفونت زخم جراحی، یک گروه عمده از عفونت‌های بیمارستانی (nosocomial) است. هزینه سالانه عفونت‌های زخم جراحی در ایالات متحده، بیش از ۱/۵ میلیارد دلار برآورده شده است.

معیارهای گروه‌بندی زخم مربوط به شورای پژوهش ملی (NRC)[۳] به عنوان مبنا برای توصیه پیشگیری ضدمیکروبی به کار آمده‌اند. معیارهای NRC، چنان که در کادر مربوطه مطرح شده است، متشکل از چهار گروه (class) است. (کادر: معیارهای گروه‌بندی زخم مربوط به شورای پژوهش ملی [NRC] را ببینید.)

«گزارش کارآیی کنترل عفونت بیمارستانی»(SENIC)[۴]، چهار عامل خطرساز مستقل را برای عفونت‌های زخم بعد از جراحی شناسایی کرد: جراحی‌های شکم، جراحی‌هایی که بیش از دو ساعت

---

۱. *pneumocystis jiroveci* نوعی قارچ است که انسان‌ها را آلوده می‌کند (*P carinnni* حیوانات را مبتلا می‌سازد) و به داروهای ضدتک‌یاخته پاسخ می‌دهد. (فصل ۵۲)

2. Surgical Prophylaxis
3. National Research Council
4. Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control

معیارهای گروه‌بندی زخم مربوط به شورای پژوهش ملی (NRC)

تمیز (clean): عمل غیرفوری (elective) و در درجه اول، بسته؛ ورود به دستگاه تنفسی، گوارش، صفراوی، تناسلی - ادراری یا دهانی حلقی صورت نگرفته؛ بدون التهاب حاد و بدون خلل (break) در روش؛ میزان قابل انتظار عفونت ≤ ۲٪

تمیز - آلوده (clean-contaminated): مورد فوری (urgent) یا اورژانس (emergent) که تمیز باشد؛ بازکردن غیرفوری و کنترل شده دستگاه تنفسی، گوارش، صفراوی یا دهانی - حلقی؛ چکه کردن (spillage) حداقل یا خلل جزئی در روش؛ میزان قابل انتظار عفونت ≤ ۱۰٪

آلوده: التهاب غیرچرکی حاد وجود دارد؛ خلل بزرگ روش یا چکه کردن زیاد از عضو توخالی؛ ترومای نافذ که کمتر از ۴ ساعت از آن بگذرد ؛ زخم‌های باز مزمن که باید پیوند (graft) یا پوشانده شوند؛ میزان قابل انتظار عفونت حدود ۲۰٪

کثیف (dirty): چرک یا آبسه وجود داشته باشد؛ سوراخ شدگی دستگاه تنفسی، گوارش، صفراوی یا دهانی - حلقی قبل از عمل؛ ترومای نافذ که بیش از ۴ ساعت از آن بگذرد؛ میزان قابل انتظار عفونت حدود ۴۰٪

طول می‌کشند، قرار گرفتن زخم در گروه آلوده یا کثیف، وجود حداقل سه تشخیص طبی. احتمال خطر ابتلا به عفونت زخم جراحی در بیمارانی که حداقل دو عامل خطرساز SENIC را دارند و مورد عمل‌های جراحی تمیز قرار می‌گیرند، بیشتر است و این افراد با پیشگیری ضدمیکروبی دریافت کنند.

عمل‌های جراحی که استفاده از پیشگیری ضدمیکروبی را ایجاب می‌کنند، عبارتند از: عمل‌های آلوده و تمیز - آلوده، عمل‌های گزینش شده که عفونت‌های پس از آنها ممکن است فاجعه‌آمیز باشد مانند جراحی قلب باز، عمل‌های تمیز که شامل قراردادن مواد پروتزی باشند و هر عملی در میزبان دچار ضعف ایمنی. عمل جراحی باید احتمال بالایی از عفونت موضع پس از عمل داشته باشد یا موجب آلودگی قابل توجه باکتریایی شود.

اصول کلی پیشگیری ضدمیکروبی جراحی، عبارتند از:

۱. آنتی‌بیوتیک باید بر پاتوژن‌های شایع زخم جراحی، مؤثر باشد؛ لازم است در موارد غیرضروری از پوشش وسیع، پرهیز شود.
۲. آنتی‌بیوتیک باید کارآیی ثابت شده در آزمون‌های بالینی داشته باشد.
۳. آنتی‌بیوتیک باید به غلظت بیشتر از MIC برای پاتوژن‌های مورد گمان برسد و این غلظت باید در زمان برش، وجود داشته باشد.
۴. کوتاه‌ترین دوره ممکن - به طور ایده‌آل، یک دوز منفرد - از مؤثرترین آنتی‌بیوتیک با کمترین سمیت باید به کار رود.

گزینش و تجویز مناسب پیشگیری ضدمیکروبی، اهمیت بسیار دارد. موارد مصرف رایج برای پیشگیری جراحی در جدول ۷-۵۱ نشان داده شده است. سفازولین داروی پیشگیری انتخابی برای جراحی‌های تمیز و جراحی‌های سر و گردن، معده و دوازدهه، دستگاه صفراوی و زنان است. هنگام گزینش پیشگیری ضدمیکروبی، الگوهای منطقه‌ای عفونت زخم باید در نظر گرفته شوند. در بیمارستان‌هایی که میزان عفونت با *استافیلوکوک اپیدرمیدیس* یا *استافیلوکوک اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین، زیاد است ترجیح دادن وانکومایسین به سفازولین ممکن است ضروری باشد. آنتی‌بیوتیک - قبل از برش و در طول جراحی - باید با غلظت کافی در موضع عمل وجود داشته باشد؛ دوزبندی آغازین، به حجم توزیع، میزان اوج، کلیرانس، اتصال به پروتئین و فراهم زیستی بستگی دارد. داروهای تزریقی باید در فاصله زمانی ۶۰ دقیقه مانده به برش، مصرف شوند. در عمل سزارین، آنتی‌بیوتیک پس از کلامپ‌کردن بندناف، تجویز می‌شود. در مورد بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها اگر جراحی بیش از ۲ تا ۶ ساعت طول بکشد، دوزها را باید تکرار کرد. پیشگیری با دوز منفرد برای اکثر جراحی‌ها مؤثر است و باعث کاهش سمیت و مقاومت دارویی می‌شود.

تجویز نامناسب پیشگیری ضدمیکروبی، منجر به زیادشدن میزان عفونت زخم جراحی می‌شود. خطاهای شایع در پیشگیری آنتی‌بیوتیکی عبارتند از: گزینش آنتی‌بیوتیک اشتباه، تجویز بیش از حد زود یا بیش از حد دیر اولین دوز، تکرار نکردن دوزها در عمل‌های طول کشیده، زیادبودن دوره زمانی پیشگیری، کاربرد نامتناسب آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف.

پیشگیری غیرجراحی[1]

پیشگیری غیرجراحی عبارتست از تجویز داروهای ضدمیکروبی به منظور پیشگیری از کلونیزاسیون یا عفونت بدون نشانه، و همچنین تجویز داروها پس از کلونیزه یا تلقیح شدن پاتوژن‌ها اما قبل از ایجاد بیماری. پیشگیری غیرجراحی در این افراد به کار می‌رود: افرادی که احتمال زیادی دارد به طور موقت در معرض پاتوژن‌های ویرولان گزینش شده قرار بگیرند و بیمارانی که به دلیل بیماری زمینه‌ای (مثلاً میزبان دچار ضعف ایمنی) در معرض خطر زیادی از نظر احتمال ابتلا به عفونت قرار دارند. در صورتی که پیشگیری علیه ارگانیسم‌هایی صورت گیرد که پیش‌بینی می‌شود نسبت به آنتی‌بیوتیک تجویزی حساس باشند، مؤثر خواهد بود. موارد مصرف شایع و داروهای مورد استفاده در پیشگیری غیرجراحی در جدول ۸-۵۱ فهرست شده‌اند.

---
1. Nonsurgical Prophylaxis

جدول ۷-۵۱. توصیه‌ها برای پیشگیری ضدمیکروبی جراحی

نوع عمل	پاتوژن‌های شایع	داروی انتخابی
قلبی (با استرنوتومی میانی)	استافیلوکوک‌ها، باسیل‌های گرم منفی روده‌ای	سفازولین
قفسه سینه، غیرقلبی	استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها، باسیل‌های گرم منفی روده‌ای	سفازولین
عروقی (شکمی و اندام تحتانی)	استافیلوکوک‌ها، باسیل‌های گرم منفی روده‌ای	سفازولین
جراحی اعصاب (کرانیوتومی)	استافیلوکوک‌ها	سفازولین
ارتوپدی (با نصب سخت‌افزار)	استافیلوکوک‌ها	سفازولین
سر و گردن (با ورود به درون حلق دهانی)	*S aureus*، فلور دهانی	سفازولین + مترونیدازول
معده - دوازدهه‌ای	*S aureus*، فلور دهانی، باسیل‌های گرم منفی روده‌ای	سفازولین
دستگاه صفراوی	*S aureus*، آنتروکوک‌ها، باسیل‌های گرم منفی روده‌ای	سفازولین
کولورکتال (جراحی اختیاری)	باسیل‌های گرم منفی روده‌ای، بی‌هوازی‌ها	اریترومایسین خوراکی به اضافه نئومایسین[۱]
کولورکتال (جراحی اورژانسی یا انسداد)	باسیل‌های گرم منفی روده‌ای، بی‌هوازی‌ها	سفوکستین، سفوتتان، ارتاپنم، یا سفازولین + مترونیدازول
خارج کردن آپاندیس غیرسوراخ شده	باسیل‌های گرم منفی روده‌ای، بی‌هوازی‌ها	سفوکستین، سفوتتان یا سفازولین + مترونیدازول
خار ج کردن رحم	باسیل‌های گرم منفی روده‌ای، بی‌هوازی‌ها، آنتروکوک‌ها، استرپتوکوک‌های گروه B	سفازولین، سفوتتان یا سفوکستین
سزارین	باسیل‌های گرم منفی روده‌ای، بی‌هوازی‌ها، آنتروکوک‌ها، استرپتوکوک‌های گروه B	سفازولین

۱) همراه با آماده‌سازی مکانیکی روده.
۲) آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف جدیدتر باید برای درمان عفونت‌های مقاوم، نگه داشته شوند.
۳) اگر همهٔ خواص دیگر مساوی هستند، ارزان‌ترین دارو باید به کار رود.

جدول ۸-۵۱. توصیه‌ها برای پیشگیری ضدمیکروبی غیرجراحی

عفونتی که باید پیشگیری شود	مورد (ها)ی مصرف	داروی انتخابی	کارآیی
سیاه زخم	مشکوک به مواجهه	سیپروفلوکساسین یا داکسی‌سیکلین	به عنوان مؤثر پیشنهاد شده است
وبا	افراد در تماس نزدیک با یک بیمار	تتراسیکلین	به عنوان مؤثر پیشنهاد شده است
دیفتری	افراد غیرمصون در تماس	پنی‌سیلین یا اریترومایسین	به عنوان مؤثر پیشنهاد شده است
اندوکاردیت	عمل‌های[۱] دندانی، دهانی یا دستگاه تنفسی فوقانی در بیماران در خطر[۲]	آموکسی‌سیلین یا کلیزامایسین	به عنوان مؤثر پیشنهاد شده است
هرپس سیمپلکس تناسلی	عفونت راجعه (مساوی یا بیش از ۴ رویداد در سال)	آسیکلوویر	عالی
هرپس حوالی تولد با HSV-۲	مادران مبتلا به HSV اولیه یا HSV تناسلی به شدت عودکننده	آسیکلوویر	به عنوان مؤثر پیشنهاد شده است.

جدول ۸-۵۱. توصیه‌ها برای پیشگیری ضدمیکروبی غیرجراحی

عفونتی که باید پیشگیری شود	مورد (ها)ی مصرف	داروی انتخابی	کارآیی
عفونت با استرپتوکوک‌های گروه B(GBS)	۱)مادران با کلنیزاسیون GBS در سرویکس یا واژن و نوزادان آنها با یک یا چند شرط زیر: a)شروع زایمان یا پارگی غشا قبل از ۳۷ هفته حاملگی b) پارگی طول کشیده غشاء (بیش از ۱۲ ساعت) c) تب حین زایمان در مادر d) تاریخچه باکتریوری GBS در حین حاملگی e) مادرانی که بچه‌هایی به دنیا آورده‌اند که بیماری GBS زودرس داشته‌اند یا سابقه‌ی باکتریوری استرپتوکوکی در حین حاملگی داشته‌اند.	آمپی‌سیلین یا پنی‌سیلین	عالی
عفونت با *هموفیلوس آنفلوانزا* نوع B	تماس نزدیک با یک بیمار در کودکانی که مصون‌سازی آنها کامل نشده است (بزرگتر از ۴۸ ماهه)	ریفامپین	عالی
عفونت HIV	کارکنان بهداشتی که پس از جراحی با تماس سوزن (needle-stick) در معرض خون آلوده قرار گرفته‌اند.	تنوفوویر / امتریسیتابین و رالتگراویر	خوب
	زنان حامله آلوده به HIV که در هفته ۱۴ یا بیشتر از حاملگی هستند. نوزادان زنان آلوده به HIV که پیشگیری به مدت ۶ هفته اول زندگی و ۸ تا ۱۲ ساعت پس از زایمان شروع می‌شود.	HAART[۳]	عالی
آنفلوانزا A و B	بیماران سالخورده واکسینه نشده، میزبان‌های دچار ضعف ایمنی، کارکنان بهداشتی در حین شیوع بیماری.	اسلتامیویر	خوب
مالاریا	مسافرت به مناطقی که در آنجا مالاریای حساس به کلروکین اندمیک است.	کلروکین	عالی
	مسافرت به مناطقی که در آنجا مالاریای مقاوم به کلروکین اندمیک است.	مفلوکین، داکسی‌سایکلین یا اتوواکون / پروگوانیل	عالی
عفونت مننگوکوکی	افراد در تماس نزدیک با یک بیمار	ریفامپین، سیپروفلوکساسین یا سفتریاکسون	عالی
مجموعه *Mycobacterium avium*	بیماران آلوده به HIV با شمارش CD4 کمتر از ۷۵/μl	آزیترومایسین، کلاریترومایسین یا ریفابوتین	عالی
اوتیت مدیا	عفونت راجعه	آموکسی‌سیلین	خوب
سیاه‌سرفه	افراد در تماس نزدیک با یک بیمار	آزیترومایسین	عالی
طاعون	افراد در تماس نزدیک با یک	تتراسیکلین	به عنوان مؤثر پیشنهاد شده

جدول ۸-۵۱. توصیه‌ها برای پیشگیری ضدمیکروبی غیرجراحی

عفونتی که باید پیشگیری شود	مورد (ها)ی مصرف	داروی انتخابی	کارآیی
	بیمار		است
پنوموکوکسمی	کودکان مبتلا به بیماری گلبول داسی شکل یا فقدان طحال	پنی‌سیلین	عالی
پنومونی با پنوموسیستیس جیرووسی (PCP)	بیماران پرخطر (مثل AIDS، لوسمی، پیوند)	تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، داپسون یا اتوواکون	عالی
تب روماتیسمی	سابقه تب روماتیسمی یا بیماری قلبی روماتیسمی شناخته شده	بنزاتین پنی‌سیلین	عالی
توکسوپلاسموز	بیماران آلوده به HIV دارای آنتی‌بادی IgGعلیه *توکسوپلاسما* و با شمارش CD4 کمتر از ۱۰۰/µl	تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول	خوب
سل	بیمارانی که آزمون پوستی توبرکولین مثبت و یک یا چند شرط زیر را دارند: a) عفونت HIV b) تماس نزدیک با بیماری جدیداً تشخیص داده شده c) تبدیل اخیر آزمون پوستی d) شرایط طبی که احتمال خطر ابتلا به سل را افزایش می‌دهند e) سن کمتر از ۳۵ سال	ایزونیازید، یا ریفامپین یا ایزونیازید + ریفاپنتین	عالی
عفونت‌های دستگاه ادراری (UTI)	عفونت راجعه	تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول	عالی

۱) پیشگیری در موارد زیر توصیه می‌شود: عمل‌های دندانی که باعث دستکاری بافت لثه یا منطقه پری‌آپیکال دندان و یا سوراخ شدن مخاط دهان می‌شود و عمل‌های تهاجمی دستگاه تنفس که مستلزم برش یا بیوپسی مخاط تنفسی است مثل درآوردن لوزه یا آدنوئید.

۲) پیشگیری باید در مورد افرادی که عوامل خطرساز زیر را دارند انجام شود: دریچه‌های مصنوعی قلب، آندوکاردیت باکتریایی قبلی، ناهنجاری‌های مادرزادی قلب، بیماران پیوند قلبی که دچار بیماری‌های دریچه‌ای قلب می‌شوند.

۳) درمان بسیار فعال ضدرتروویروسی. دستورالعمل‌های aidsinfo.nih.gov/for updated guidelines را ببینید.

منابع

Baddour LM et al: Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. Circulation 2015;132:1435.

Baron EJ et al: Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis 2013;57:e22.

Blumberg HM et al: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603.

Boucher HW: 10 × '20 Progress—Development of new drugs active against gram-negative bacilli: An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2013;56:1685.

Bratzler DW et al: Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm 2013;70:195.

Chow AW et al: IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis 2012;54:e72.

Holmes AH et al: Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet 2016;387:176.

Kalil AC et al: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016;63:e61.

Kaye KS, Kaye D: Antibacterial therapy and newer agents. Infect Dis Clin North Am 2009;23:757.

Mandell LA et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44:S27.

Martin RF: Surgical infections. Surg Clin North Am 2014;94:1135.

Mirakian R et al: Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clin Exp Allergy 2015;45:300.

National Nosocomial Infections Surveillance System: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992–June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004;32:470.

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.

Peleg AY et al: Hospital-acquired infections due to gram negative bacteria. N Engl J Med 2010;362:1804.

Simons FE: Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2010;125(Suppl 2):S161.

Spellberg B et al: The future of antibiotics and resistance. N Engl J Med 2013;368:299.

Tunkel AR et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004;39:1267.

Wilson W et al: Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. Circulation 2007;116:1736.

Workowski KA, Bolan GA: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64(RR-3):1.

پاسخ مطالعهٔ موردی

این بیمار دچار عفونت دستگاه ادراری بعد از سیستوسکوپی شده است که در زمان انجام این عمل به داخل جریان خون راه یافته است. احتمالاً بیمار سندرم شبه سپسیس را تجربه کرده است و مبتلا به عفونت سیستمیک با پاتوژن ادراری مقاوم به آنتی‌بیوتیک دریافتی بیمار شده است. باکتری احتمالی مسئول علائم بیمار *استافیلوکوک اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین، گونه‌های انتروکوک و باسیل‌های گرم منفی روده‌ای است که مثل *E.coli* دارای آنزیم بتالاکتاماز وسیع‌الطیف یا *کلبسیلا پنومونیه* یا سایر ارگانیسم‌های گرم منفی مثل *پسودوموناس آئروژینوزا* به سیپروفلوکساسین مقاوم هستند. بیمار با وانکومایسین و مروپنم درمان شد و کشت‌های خون و ادرار هر دو از نظر *E.coli* دارای بتالاکتاماز وسیع‌الطیف که به سیپروفلوکساسین مقاوم بود، مثبت شد. بعد از ۴۸ ساعت تب بیمار از بین رفت و از نظر همودینامیک پایدار شد. E.coli دارای بتالاکتاماز وسیع‌الطیف پاتوژن نوظهور دستگاه ادراری است که بیماران سرپایی را گرفتار می‌کند و درمان با آنتی‌بیوتیک خوراکی ممکن است مؤثر نباشد، درمان تجربی با کارباپنم (اتراپنم، دوری‌پنم، مروپنم، ایمی‌پنم) در عفونت‌های جدی با این ارگانیسم توصیه می‌شود.

فصل

۵۲

داروهای ضد تک یاخته

Philip J. Rosenthal, MD

مطالعهٔ موردی

یک دختر ۵ ساله آمریکایی با سابقه لرز، تب و تعریق متناوب از ۱ هفته پیش مراجعه کرده است. بیمار دو هفته پیش، بعد از یک سفر ۳ هفته‌ای به نیجریه برای ملاقات پدربزرگ خود، به ایالات متحده بازگشته است. او تمام واکسن‌های استاندارد دوران طفولیت را دریافت کرده، اما هیچ درمان اضافی قبل از سفر نداشته، زیرا والدین او پیش از این بارها بدون مشکلی به موطن خود (نیجریه) سفر کرده بودند. سه روز پیش بیمار به پزشک مراجعه کرده و یک سندرم ویروسی تشخیص داده شده است. در معاینه، بیمار دچار لتارژی است و درجه حرارت ۳۹/۸ درجه سلسیوس و بزرگی طحال دارد. بثورات جلدی و لنفادنوپاتی وجود ندارند. یافته‌های غیرطبیعی در بررسی آزمایشگاهی عبارتند از هماتوکریت ۲۹/۸٪، پلاکت ۴۵۰۰۰ در میلی‌متر مکعب، کراتینین 2/5mg/dL (220µmol/L) و افزایش خفیف بیلی‌روبین و ترانس‌آمینازها. لام خون محیطی اشکال حلقوی *پلاسمودیوم فالسیپاروم* را با ۱/۵٪ پارازیتمی نشان می‌دهد. چه درمانی را باید آغاز کرد؟

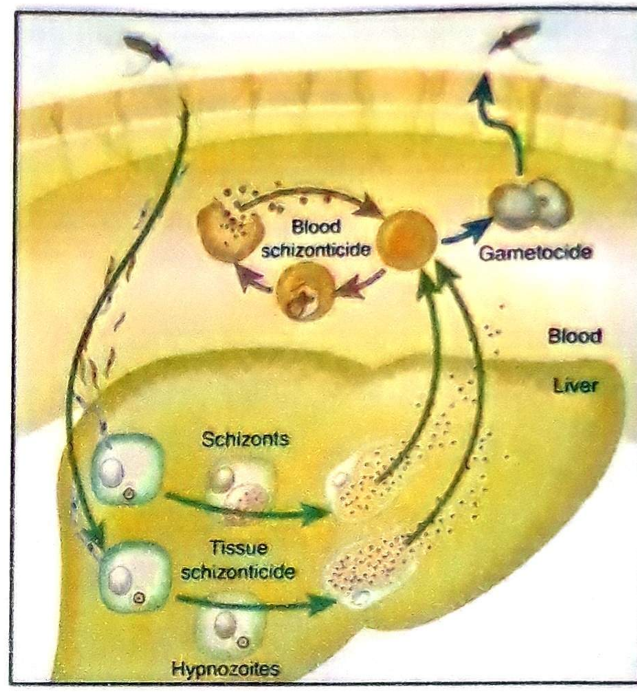
■ مالاریا

مالاریا مهم‌ترین بیماری انگلی انسان‌ها و علت صدها میلیون بیماری در سال می‌باشد. چهارگونه از Plasmodium، مسئول مالاریای انسانی هستند: *پلاسموديوم ويواکس*، *پلاسموديوم مالاريه*، *پلاسموديوم اوال* و *پلاسموديوم فالسيپاروم*. گونه پنجم – *P.Knowlesi* – که یک عامل بیماریزا در میمون است، به تازگی در آسیا سبب بروز بیماری در انسان (از جمله بیماری شدید) شده است. اگرچه همه آنها ممکن است بیماری شدید ایجاد کنند، *P falciparum* مسئول بیشترین عوارض جدی و مرگ‌ها است. مقاومت انگل به داروها، یک معضل درمانی مهم است که بیش از همه در مورد *P falciparum* مشاهده می‌شود.

چرخه زندگی انگل

پشه آنوفل اسپوروزوئیت‌های پلاسموديوم را به انسان تلقیح می‌کند که آغازکننده عفونت انسانی هستند (شکل ۱-۵۲). اسپوروزوئیت‌های در گردش، به سرعت به سلول‌های کبدی یورش می‌برند و مرحله خارج اریتروسیتی (شیزونت‌های بافتی) در کبد تکامل می‌یابد. متعاقباً مروزوئیت‌ها از کبد آزاد شده و اریتروسیت‌ها را مورد تهاجم قرار می‌دهند. تنها انگل‌های داخل اریتروسیت موجب بیماری بالینی می‌شوند. چرخه‌های تکراری عفونت می‌تواند با آلوده ساختن تعداد زیادی از اریتروسیت‌ها، منجر به بیماری شدید گردد. گامتوسیت‌های مرحله جنسی نیز در اریتروسیت‌ها تشکیل می‌شوند که در گزارش بعدی پشه خارج شده و در بدن حشره، به اسپوروزوئیت‌های آلوده کننده مبدل می‌گردند.

در عفونت *P falciparum* و *P malariae* تنها یک چرخه تهاجم و تکثیر در سلول‌های کبدی روی می‌دهد و عفونت کبدی، خودبه‌خود در کمتر از ۴ هفته متوقف می‌شود. بنابراین، درمانی که بتواند انگل‌های اریتروسیتی را حذف کند، عفونت را علاج خواهد کرد. در عفونت *P vivax* و *P ovale* یک مرحله نهفته کبدی – هیپنوزوئیت – توسط اکثر داروها ریشه‌کن نشده و لذا، موارد عود پس از درمان علیه انگل‌های اریتروسیتی بروز خواهد کرد. در این



شکل ۱-۵۲. چرخه زندگی انگل‌های مالاریا. تنها مرحله اریتروسیتی غیرجنسی عفونت باعث مالاریای بالینی می‌شود. تمام درمان‌های مؤثر ضدمالاریا، شیزونت‌کش‌های خونی هستند که این مرحله را نابود می‌کنند.

عفونت‌ها، ریشه‌کن کردن انگل‌های اریتروسیتی و کبدی ضروری است.

طبقه‌بندی داروها

گروه‌های مختلفی از داروهای ضدمالاریا در دسترس هستند (جدول ۱-۵۲ و شکل ۲-۵۲). داروهایی که اشکال کبدی نهفته یا در حال تکامل را در کبد حذف می‌کنند، **شیزونت‌کش‌های بافتی** نامیده می‌شوند؛ داروهایی که بر انگل‌های اریتروسیتی اثر می‌کنند، **شیزونت‌کش‌های خونی** هستند؛ و داروهایی که مراحل جنسی را می‌کشند و از انتقال انگل به پشه پیشگیری می‌کنند، **گامت‌کش‌ها** می‌باشند. هیچ یک از داروها نمی‌توانند به نحو قابل اعتمادی **سبب درمان** قطعی[1] گردد؛ به بیان دیگر، هیچکدام نمی‌تواند هر دو مرحله کبدی و اریتروسیتی را حذف نماید. چند دارو وجود دارند که برای **پیشگیری** به کار می‌روند، یعنی قادر به پیشگیری از آلوده شدن اریتروسیت‌ها هستند. با این حال، تمامی داروهای پیشگیری کننده قادرند پس از تکثیر انگل‌ها و بروز بیماری بالینی، انگل‌های اریتروسیتی را نابود کنند.

پیشگیری دارویی و درمان

هنگام مشاوره با افراد برای پیشگیری از مالاریا، باید بر اقداماتی جهت پیشگیری از گزش پشه تأکید نماییم (ترکیبات دافع حشره، حشره‌کش‌ها و پشه‌بندها)، زیرا مقاومت به داروهای مختلف رو به افزایش بوده و هیچ رژیم دارویی نمی‌تواند صددرصد پیشگیری کننده باشد. امروزه توصیه‌های CDC (مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها) در این مورد عبارتند از: مصرف کلروکین تنها در معدود مناطقی که آلوده به انگل‌های مالاریای حساس به کلروکین هستند (عمدتاً جزایر کارائیب، آمریکای مرکزی در غرب کانال پاناما)، مفلوکین، مالارون[2] یا داکسی‌سایکلین برای اغلب مناطق مالاریاخیز دیگر؛ در مناطقی که مالاریای فالسیپاروم مقاوم به چند دارو شیوع بالایی دارد (عمدتاً مناطق مرزی تایلند) استفاده از داکسی سایکلین ارجح است (جدول ۲-۵۲). توصیه‌های CDC باید به طور منظم مورد پیگیری قرار گیرند (آدرس اینترنت www.cdc.gov/malaria)، زیرا این موارد ممکن است با تغییر الگوهای مقاومت و معرفی داروهای جدید تغییر کنند. در برخی موارد که یک بیماری تب‌دار بروز کرده و پزشک در دسترس نیست، بهتر این است که مسافر، خود از دارو استفاده نماید. رژیم‌های خوددرمانی عبارتند از: درمان‌های جدید و ترکیبی مبتنی بر آرتمیزینین، که به طور گسترده و بین‌المللی در دسترس هستند (Coartem[3] در ایالات متحده)؛ مالارون، مفلوکین و کینین. اکثر صاحب‌نظران انجام روتین پیشگیری پایانی[4] (در پایان سفر)، به وسیله‌ی پریماکین به منظور ریشه‌کنی مراحل نهفته‌ی کبدی *P vivax* و *P ovale* را توصیه نمی‌کنند؛ اما به نظر می‌رسد این نوع پیشگیری در برخی شرایط، به ویژه در مسافرینی که مواجهه‌ی زیادی با این انگل‌ها داشته‌اند، مناسب باشد.

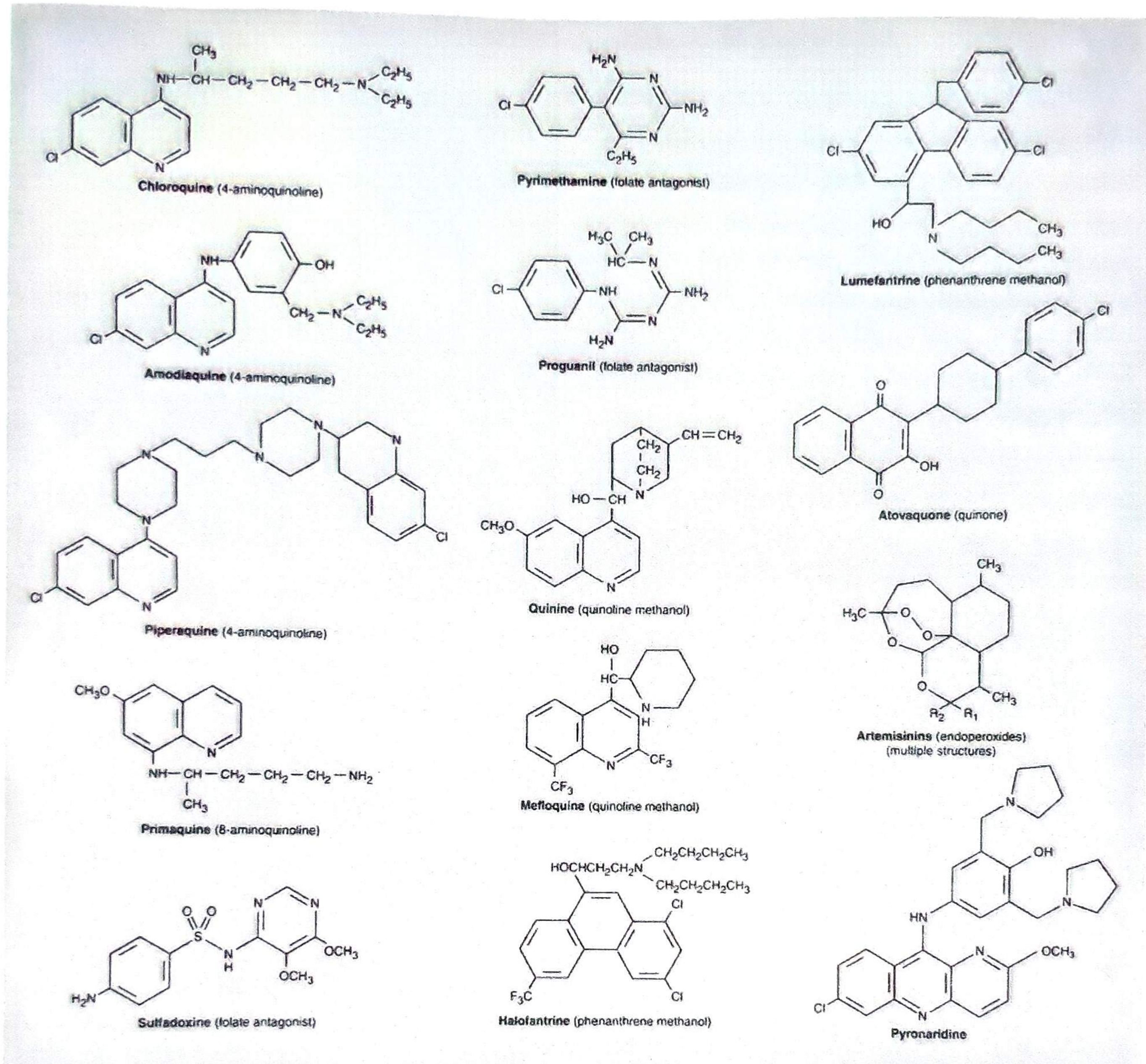
داروهای متعددی برای درمان مالاریا در ایالات متحده در دسترس هستند (جدول ۳-۵۲). بیشتر عفونت‌های غیرفالسیپاروم برخاسته از مناطق بدون مقاومت دارویی شناخته شده، باید تحت درمان با کلروکین قرار گیرند. در مناطق مشکوک به مقاومت به کلروکین از جمله اندونزی و گینه نو، برای درمان مالاریای ویواکس از سایر درمان‌های مؤثر بر مالاریا فالسیپاروم استفاده می‌شود. در مالاریای ویواکس و اوال به منظور ریشه‌کنی اشکال کبدی، باید متعاقباً از پریماکین استفاده کرد. در اکثر مناطق، مالاریا فالسیپاروم بدون عارضه معمولاً با مالارون درمان می‌شود، اما استفاده از ترکیبات جدید با پایه جدید آرتمیزین به عنوان درمان استاندارد بین‌المللی رو به افزایش بوده و در حال حاضر ترکیبی به نام

1. radical cure

۲. فرمولی مرکب از اتوواکون به علاوه‌ی پروگوانیل

۳. فرمولی مرکب از آرتمتر ولومفانترین

4. Terminal chemoprophylaxis



شکل ۲-۵۲. فرمول ساختمانی برخی از داروهای ضدمالاریا.

Coartem در ایالات متحده در دسترس می‌باشد. سایر داروهایی که معمولاً برعلیه مالاریا فالسیپاروم مقاوم مؤثر می‌باشند عبارتند از مفلوکین، کینین و هالوفانترین که البته نگرانی در مورد مسمومیت با این داروها و در دوزهای درمانی وجود دارد. از آرتسونات، کینیدین، یا کینین وریدی در درمان فرم شدید مالاریا فالسیپاروم استفاده می‌شود (البته کینین وریدی در ایالات متحده در دسترس نمی‌باشد).

کلروکین

از دهه ۱۹۴۰، کلروکین داروی انتخابی برای درمان و پیشگیری دارویی مالاریا بوده است. اما کاربرد آن در *P. فالسیپاروم* با مقاومت دارویی به شدت محدود شده است. هنوز این دارو برای درمان سویه‌های حساس *P falciparum* و سایر انگل‌های مالاریای انسانی، داروی انتخابی محسوب می‌گردد.

شیمی و فارماکوکینتیک

کلروکین یک ۴- آمینوکینولین صناعی (شکل ۲-۵۲) است که به صورت نمک فسفات برای مصرف خوراکی عرضه می‌شود. این دارو به سرعت و تقریباً به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می‌شود، حداکثر غلظت پلاسمایی در عرض ۳ ساعت حاصل می‌گردد و به سرعت در بافت‌ها توزیع می‌شود. حجم توزیع آن بسیار زیاد (۱۰۰-۱۰۰۰L/kg) بوده و آزادسازی آن از بافت‌ها و متابولیسم آن به کندی صورت می‌گیرد. کلروکین عمدتاً از راه ادرار دفع می‌شود و

جدول ۱-۵۲. داروهای ضدمالاریای اصلی

دارو	کلاس	مصرف
کلروکین	۴- آمینوکینولین	درمان و پیشگیری از عفونت با انگل‌های حساس
آمودیاکین[۱]	۴- آمینوکینولین	درمان عفونت با برخی سویه‌های *P falciparum* مقاوم به کلروکین و در ترکیب ثابت با آرستونات
پیپراکین[۱]	بیس کینولون	درمان عفونت *P falciparum* در ترکیب ثابت با دی‌هیدروآرتمیزینین
کینین	کینولین متانول	درمان خوراکی و وریدی[۱] عفونت با *P falciparum*
کینیدین	کینولین متانول	درمان وریدی عفونت شدید با *P falciparum*
مفلوکین	کینولین متانول	کموپروفیلاکسی دارویی و درمان عفونت *P falciparum*
پریماکین	۸- آمینوکینولین	درمان قطعی و کموپروفیلاکسی انتهای عفونت با *P vivax*، *P ovale*؛ کموپروفیلاکسی جایگزین برای تمام گونه‌ها
سولفادوکسین - پیریمتامین (فانسیدار)	ترکیب آنتاگونیست فولات	درمان عفونت با برخی سویه‌های *P falciparum* مقاوم به کلروکین شامل ترکیب با آرتسونات؛ درمان پیشگیرانه متناوب در مناطق اندمیک
آتاواکون - پروگوانیل (مالارون)	ترکیب آنتاگونیست کینین - فولات	درمان و کموپروفیلاکسی عفونت *P falciparum*
داکسی‌سیکلین	تتراسیکلین	درمان (همراه با کینین) برای عفونت با *P falciparum*؛ کموپروفیلاکسی
هالوفانترین[۱]	فنانترن متانول	درمان عفونت با *P falciparum*
لومفانترین[۲]	آمیل الکل	درمان عفونت با *P falciparum* در ترکیب ثابت با آرتمتر (Coartem)
پیروناریدین	آکریدین بر پایه مانیخ	درمان عفونت *P falciparum* در ترکیب ثابت با آرتسونات (Pyramax)
آرتمیزین‌ها (آرتسونات، آرتمتر[۱]، دی-هیدروآرتمیزینین)	سسکیترپن لاکتون اندوپراکسیدها	درمان عفونت با *P falciparum*؛ ترکیب دارویی خوراکی برای بیماری بی‌عارضه؛ درمان وریدی آرتسونات برای بیماری شدید

۱) در ایالات متحده موجود نیست.
۲) در ایالات متحده تنها به شکل ترکیب ثابت کوارتم در دسترس می‌باشد.

جدول ۲-۵۲. داروهایی برای پیشگیری از مالاریا در مسافرین[1]

دارو	کاربرد[2]	دوز بزرگسالان[3]
کلروکین	مناطق عاری از مقاومت *P falciparum*	۵۰۰mg در هفته
مالارون	مناطقی با سویه‌های *P falciparum* مقاوم به کلروکین	روزانه ۱ قرص (۲۵۰mg اتوواکون / ۱۰۰mg پروگوآنیل)
داکسی‌سیکلین	مناطقی با سویه‌های *P falciparum* مقاوم به چند دارو	۱۰۰mg در روز
مفلوکین	نواحی با *P falciparum* مقاوم به کلروکین	۲۵۰mg روزانه
پریماکین[4]	پیشگیری انتهایی عفونت *P vivax* و *p ovale*؛ داروی جایگزین برای پیشگیری اولیه	۵۲/۶mg (۳۰mg base) روزانه طی ۱۴ روز پس از مسافرت؛ ۵۲/۶mg روزانه (۳۰mg base) برای پیشگیری اولیه

۱) این توصیه‌ها ممکن است با ظهور سویه‌های مقاوم تغییر کند. به متن مراجعه کنید. برای اطلاع از سمیت و موارد احتیاط به متن مراجعه کنید. برای اطلاع از جزئیات بیشتر و دوز مورد استفاده در کودکان، راهنماهای CDC را ببینید (تلفن:http://CDC.gov:877-FYI-TRIP) مسافرینی که قصد سفر به مناطق دوردست را دارند، باید با خود داروهای مؤثر را همراه داشته باشند (متن را ببینید) و در صورت ابتلا به تب و عدم دسترسی فوری به خدمات پزشکی از آن استفاده کنند.

۲) مناطقی که *P falciparum* مقاوم به کلروکین در آنها دیده نشده عبارتند از آمریکای مرکزی در غرب کانال پاناما، هائیتی، دومینیکن، مصر و اغلب کشورهای مالاریاخیز خاورمیانه. در حال حاضر، مفلوکین یا مالارون برای سایر مناطق مالاریاخیز جهان به جز مناطق مرزی تایلند توصیه می‌شود که در آنجا از داکسی‌سیکلین استفاده می‌شود.

۳) برای داروهایی به جز پریماکین، ۲-۱ هفته پیش از مسافرت آغاز می‌شود (به جز در مورد داکسی‌سیکلین و مالارون که از ۲ روز قبل توصیه می‌شود) و تا ۴ هفته پس از ترک منطقه بومی ادامه می‌یابد (به جز مالارون که تا یک هفته ادامه می‌یابد). تمامی دوزها برحسب نمک داروهای موردنظر است.

۴) بیماران باید از نظر کمبود G6PD پیش از مصرف پریماکین، غربال شوند.

نیمه عمر آغازین آن ۵-۳ روز است، اما نیمه عمر نهایی آن به ۲-۱ ماه می‌رسد.

عملکرد ضدمالاریایی و مقاومت

در صورتی که نسبت به آن مقاومت حاصل نشده باشد، کلروکین یک شیزونت‌کش خونی بسیار مؤثر است. کلروکین تأثیری بر انگل‌ها یا گامتوسیت‌های کبدی ندارد. این دارو احتمالاً با تغلیظ در واکوئول‌های غذایی انگل، از کریستالیزه شدن فراورده تخریب هموگلوبین - هم - به هموزوئین جلوگیری می‌کند و لذا با تجمع هم آزاد موجب آسیب به انگل می‌شود.

امروزه مقاومت به کلروکین در میان سویه‌های *P falciparum* بسیار شایع بوده و در سویه‌های *P vivax* ناشایع، اما رو به افزایش است. در P. فالسیپاروم جهش‌هایی در یک ناقل فرضی (PfCRT)، با بروز مقاومت مرتبط دانسته شده است. برخی از داروها (وراپامیل، دزیپرامین و کلرفنیرامین) می‌توانند مقاومت به کلروکین را معکوس سازند، اما ارزش بالینی برای معکوس‌سازی روند مقاومت به اثبات نرسیده است.

مصارف بالینی

۱) درمان. کلروکین داروی انتخابی برای درمان مالاریای غیرفالسیپاروم بدون عارضه و فالسیپاروم حساس می‌باشد. این دارو در موارد ناشی از انگل‌های حساس، به سرعت موجب ختم تب (در عرض ۴۸-۲۴ ساعت) و پارازیتمی (در عرض ۷۲-۴۸ ساعت) می‌شود. در بسیاری از کشورهای اندمیک، داروهای دیگر (عمدتاً ترکیب‌های مبتنی بر آرتمیزنین) جایگزین کلروکین موجب حذف اشکال کبدی *P vivax* و *P ovale* نمی‌شود و لذا، پریماکین برای درمان قطعی این عفونت‌ها باید به رژیم دارویی افزوده گردد.

۲) *پیشگیری دارویی:* کلروکین داروی ترجیحی برای پیشگیری دارویی در مناطق مالاریاخیز بدون مالاریای فالسیپاروم مقاوم محسوب می‌شود. ریشه‌کنی *P vivax* و *P ovale* به یک دوره پریماکین برای حذف اشکال کبدی نیاز دارد.

۳) *آبسه آمیبی کبد:* کلروکین در کبد به غلظت‌های بالایی می‌رسد و می‌تواند در آبسه‌های کبدی که به درمان اولیه با مترونیدازول پاسخ نداده‌اند، استفاده شود.

عوارض جانبی

کلروکین (حتی در مصارف درازمدت) معمولاً به خوبی تحمل می‌شود. خارش عارضه‌ای شایع (به ویژه در آفریقایی‌ها) است. تهوع، استفراغ، درد شکمی، سردرد، بی‌اشتهایی، ناخوشی، تاری دید و کهیر ناشایع هستند. تجویز دارو پس از غذا می‌تواند در کاهش عوارض مفید باشد. واکنش‌های نادر عبارتند از همولیز در بیماران دچار کمبود G6PD، اختلال شنوایی، گیجی، سایکوز، تشنج، آگرانولوسیتوز، درماتیت پوسته دهنده، ریزش مو، سفیدشدن مو، افت فشارخون و تغییرات در الکتروکاردیوگرام. تجویز درازمدت

جدول ۳-۵۲. درمان مالاریا

وضعیت بالینی	درمان دارویی[1]	داروهای جایگزین
عفونت با *P falciparum* و *P malariae* حساس به کلروکین	1g کلروکین فسفات و سپس 500mg از آن در ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد یا 1g کلروکین فسفات در ساعت‌های صفر و ۲۴، و سپس 0/5g از آن در ساعت ۴۸	
عفونت با *P vivax* و *P ovale*	کلروکین (به صورت بالا)، سپس (در صورت طبیعی بودن G6PD) پریماکین، 52/6mg روزانه (30base mg) برای ۱۴ روز	برای عفونت‌های کشورهایی نظیر اندونزی، پاپوا گینه نو و سایر مناطق مشکوک به مقاومت: درمان‌های مربوط به عفونت‌های بدون عارضه با پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاوم به کلروکین به علاوه پریماکین
عفونت‌های بدون عارضه با *P falciparum* مقاوم به کلروکین	کوارتم (ارتمتر 20mg، به علاوهٔ لومفانترین 120mg) ۴ قرص روزی ۲ بار به مدت ۳ روز	مالارون ۴ قرص در مجموع (1g آتوواکون و 400mg پروگوانیل) روزانه برای ۳ روز یا مفلوکین 15mg/kg یا 750mg، سپس 500mg در ۸-۶ ساعت یا کینین سولفات 650mg سه بار در روز به مدت سه روز، به علاوه داکسی سایکلین 100mg دوبار در روز به مدت ۷ روز، یا کلیندامایسین 600mg دو بار در روز، به مدت ۷ روز یا سایر ترکیبات با پایه آرتمیزینین (جدول ۴-۵۲)
عفونت‌های شدید یا عارضه‌دار با *P falciparum*	آرتسونات[2]، 2/4mg/kg وریدی هر ۱۲ ساعت به مدت یک روز، سپس روزانه به مدت ۲ روز دیگر، سپس ۷ روز درمان خوراکی با داکسی سایکلین یا کلیندامایسین یا دوره کامل درمان با کوارتم، مالارون، یا مفلوکین یا 10mg/kg کینیدین گلوکونات[4و5] وریدی در عرض ۲-۱ ساعت، سپس 0/02mg/kg وریدی در دقیقه یا 15mg/kg کینیدین گلوکونات وریدی در ۴ ساعت، سپس 7/5mg/kg وریدی در ۴ ساعت هر ۸ ساعت	آرتمتر[3] 3/2mg/kg عضلانی، سپس 1/6mg/kg روزانه عضلانی؛ و سپس درمان خوراکی نظیر آرتسونات یا کینین دی‌هیدروکلراید[3-5] 20mg/kg وریدی، سپس 10mg/kg هر ۸ ساعت

۱) تمامی دوزها به صورت خوراکی و برحسب نمک دارو است، مگر این که خلاف آن ذکر شده باشد.

۲) در ایالات متحده فقط مبنای تحقیقاتی دارد.

۳) در ایالات متحده در دسترس نمی‌باشد.

۴) به هنگام تجویز وریدی کینیدین یا کینین، مانیتورینگ قلبی لازم است. ادامه درمان با فرم خوراکی به محض تحمل دارو توسط بیمار.

۵) در بیمارانی که ظرف ۲۴ ساعت گذشته کینین، کینیدین، یا مفلوکین دریافت کرده‌اند از تجویز دوزهای بارگیری اجتناب شود.

G6PD: گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز

دوزهای بالای کلروکین برای بیماری‌های روماتیسمی (فصل ۳۶ را ببینید) می‌تواند منجر به سمیت غیرقابل بازگشت گوش، رتینوپاتی، میوپاتی و نوروپاتی محیطی گردد. این اختلالات با دوزهای استاندارد هفته‌ای یک بار که به منظور پیشگیری مصرف می‌شوند، به ندرت مشاهده شده‌اند. تزریق کلروکین هیدروکلرید به صورت عضلانی یا انفوزیون وریدی می‌تواند موجب افت شدید فشارخون و ایست قلبی - تنفسی گردد؛ لذا بهتر است از تزریق کلروکین اجتناب شود.

موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

استفاده از کلروکین در بیماران مبتلا به پسوریازیس یا پورفیری ممنوع است. به طور کلی نباید از این دارو در افراد دچار اختلالات شبکیه یا میدان بینایی یا میوپاتی استفاده کرد. در تجویز کلروکین برای مبتلایان به بیماری کبدی یا اختلالات عصبی یا خونی، باید احتیاط نمود. داروی ضداسهال کائولین و آنتی‌اسیدهای حاوی کلسیم و منیزیم در جذب کلروکین تداخل کرده و نباید هم‌زمان با این دارو تجویز شوند. کلروکین در بارداری و برای اطفال کم سن و سال بی‌خطر است.

سایر کینولین‌ها

آمودیاکین ترکیب بسیار مشابه کلروکین بوده و احتمالاً مکانیسم‌های اثر و مقاومت بین این دو، شباهت‌هایی با یکدیگر دارند. آمودیاکین به دلیل بهای نازل، سمیت محدود و (در برخی مناطق) کارآیی علیه سویه‌های مقاوم به کلروکین *P falciparum*، در بسیاری از کشورها به طور گسترده در درمان مالاریا به کار رفته است. سمیت‌های مهم آمودیاکین، آگرانولوسیتوز، آنمی آپلاستیک و سمیت کبدی موجب کاهش مصرف شده است. با این حال، مطالعات جدید نشان می‌دهند که عوارض خطرناک آمودیاکین نادر هستند. مهم‌ترین استفاده‌ی فعلی از این دارو، کاربرد آن در درمان ترکیبی است. سازمان بهداشت جهانی (WHO) آمودیاکین به همراه آرتسونات را به عنوان درمان پیشنهادی برای مالاریا فالسیپاروم معرفی کرده است (جدول ۴-۵۲). امروزه این ترکیب به صورت یک قرص واحد (به نام ASAQ، Arsucam، Coarsucam) درآمده و در بسیاری از کشورهای آفریقایی برای مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه خط اول درمان محسوب می‌شود. بهتر است از آمودیاکین برای پیشگیری دارویی طولانی‌مدت استفاده نشود، زیرا عوارض آن با مصرف درازمدت، افزایش می‌یابند؛ اما استفاده‌ی کوتاه‌مدت و فصلی از آن به همراه سولفادوکسین - پریمتامین برای پیشگیری از مالاریا (دوزهای مالاریا به مدت ۴-۳ ماه در فصل انتقال) توسط WHO برای برخی مناطق آفریقا (Sahel sub-region) توصیه شده است

جدول ۴-۵۲. توصیه‌های WHO برای درمان مالاریای فالسیپاروم

رژیم	توضیحات
آرتمتر - لومفانترین (کوارتم، ریامت)	(داروی ترکیبی)؛ خط اول درمان در بسیاری از کشورها، در ایالات متحده مورد تأیید قرار گرفته است.
آرتسونات - آمودیاکین (ASAQ، Arsucam، Coarsucam)	(داروی ترکیبی)؛ خط اول درمان در بسیاری از کشورهای آفریقایی
آرتسونات - مفلوکین	(داروی ترکیبی)؛ درمان استاندارد در بخش‌هایی از جنوب شرقی آسیا و آمریکای جنوبی.
دی‌هیدروآرتمیزینین - پیراکسین (Artekin، Duocotecxin)	(داروی ترکیبی)؛ خط اول درمان در برخی کشورهای جنوب شرقی آسیا
آرتسونات - سولفادوکسین - پیریمتامین	خط اول درمان در برخی کشورها، اما با کارایی کمتر از سایر درمان‌ها در بسیاری از مناطق

داده‌های سازمان جهانی بهداشت: دستورالعمل‌های درمان مالاریا، ویرایش سوم، سازمان بهداشت جهانی. ژنو، ۲۰۱۵.

پیپراکین یک بیس‌کینولین است که در دهه‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ در چین برای درمان مالاریای فالسیپاروم مقاوم به کلروکین به طور گسترده مصرف می‌شد، اما پس از ظهور مقاومت وسیع، کمتر به کار می‌رود. به تازگی پیپراکین در ترکیب با دی‌هیدروآرتمیزینین (Duocotecxin, Artekin) تجویز می‌شود که کارآیی و ایمنی عالی برای درمان مالاریای فالسیپاروم دارد. گرچه بتازگی تأثیر کم این دارو در آسیای جنوب شرقی دیده شده است. نیمه عمر پیپراکین (در حدود ۲۸ روز) طولانی‌تر از نیمه عمر آمودیاکین (در حدود ۱۴ روز)، مفلوکین (در حدود ۱۴ روز)، یا لومفانترین (در حدود ۴ روز) است و لذا پروفیلاکسی بعد از درمان با دی‌هیدروآرتمیزینین - پیپراکین، نسبت به دیگر ترکیب‌های مبتنی بر آرتمیزنین طولانی‌تر است. این ویژگی در مناطق بومی مالاریا بسیار مفید است. امروزه ترکیب دی‌هیدروآرتمیزینین - پیپراکین خط اول درمان برای مالاریای بدون عارضه در برخی کشورهای آسیایی است. از آنجا که دی‌هیدروآرتمیزنین - پیپراکین در برابر مالاریا محافظت بالایی دارد، تجویز ماهانهٔ پیشگیری دارویی با این دارو موردنظر است که بیشترین تأثیر را در کودکان و زنان باردار آفریقا نشان داده است.

آرتمیزینین و مشتقات آن

آرتمیزینین (qinghaosu) یک سسکیترپن لاکتون اندوپراکسید است (شکل ۲-۵۲) که به عنوان جزء فعال یک داروی گیاهی، بیش از ۲۰۰۰ سال در چین برای درمان تب به کار رفته است. آرتمیزینین نامحلول بوده و تنها به صورت خوراکی قابل مصرف است. آنالوگ‌های آن عبارتند از **آرتسونات** (محلول در آب؛ قابل تجویز به صورت خوراکی، وریدی، عضلانی و رکتال) و **آرتمتر** (محلول در چربی؛ قابل تجویز به صورت خوراکی، عضلانی و رکتال) و **دی‌هیدروآرتمیزینین** (محلول در آب؛ قابل تجویز از راه خوراکی).

شیمی و فارماکوکینتیک

آرتمیزینین و آنالوگ‌های آن که ساختمان‌های پیچیدهٔ ۳ و ۴ حلقه‌ای دارند (شکل ۲-۵۲) به سرعت جذب شده و حداکثر سطح پلاسمایی در پی تجویز خوراکی به سرعت حاصل می‌شود. پس از مصرف خوراکی، نیمه‌ی عمر آرتسونات و دی هیدروآرتمیزینین، ۶۰-۳۰ دقیقه و نیمه‌ی عمر آرتمتر ۳-۲ ساعت است. آرتمیزینین، آرتسونات و آرتمتر به سرعت به متابولیت فعال دی‌هیدروآرتمیزینین تبدیل می‌شوند. سطح دارو پس از چند روز درمان، کاهش می‌یابد.

عملکرد ضدمالاریایی و مقاومت

امروزه آرتمیزینین‌ها به طور گسترده دسترس هستند، اما محققین درمان تک‌دارویی با آرتمیزینین را برای مالاریای بدون عارضه توصیه نمی‌کنند. در عوض، درمان‌های ترکیبی بر پایه آرتمیزینین توصیه شده‌اند تا کارآیی ارتقا یابد و از گزینش انگل‌های مقاوم به آرتمیزینین پیشگیری شود. ترکیب دارویی خوراکی کوارتم (آرتمتر - لومفانترین) در سال ۲۰۰۹ توسط اداره غذا و داروی ایالات متحده تأیید شد و در ایالات متحده، درمان جدید خط اول ضدمالاریا فالسیپاروم بدون عارضه می‌باشد که البته هنوز به صورت گسترده در دسترس نمی‌باشد. آرتسونات وریدی توسط CDC تهیه شد؛ استفاده از این دارو پس از تماس با CDC آغاز می‌شود؛ CDC این دارو را در مراکزی در سرتاسر ایالات متحده ذخیره کرده است و تنها در موارد مناسب (مالاریای فالسیپاروم با نشانه‌های بیماری شدید یا ناتوانی بیمار در مصرف داروهای خوراکی) اجازه‌ی تهیه‌ی آن را صادر می‌کند.

آرتمیزینین و آنالوگ‌های آن شیزونت‌کش‌های خونی بسیار سریع‌الاثر هستند که بر تمام انگل‌های مالاریای انسان اثر می‌گذارند. آرتمیزین تأثیری بر مراحل کبدی ندارند. برگامتوسیت‌های بالغ بی‌تأثیر است ولی بر علیه گامتوسیت‌های جوان فعال می‌باشد. به نظر می‌رسد فعالیت ضدمالاریایی آرتمیزین‌ها نتیجه‌ی تولید رادیکال‌های آزاد در پی برش پل آندوپراکسید آرتمیزینین (با واسطه آهن) می‌باشد. مقاومت به آرتمیزینین هنوز به یک معضل عمده تبدیل نشده، اما تأخیر در پاکسازی عفونت‌های *P فالسیپاروم* و کاهش تأثیر درمان در برخی نواحی جنوب شرقی آسیا نگرانی‌هایی در خصوص پیدایش یک کانون مقاومت پدید آورده است.

مصارف بالینی

در حال حاضر، درمان ترکیبی مبتنی بر آرتمیزینین، استاندارد درمان مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه در اکثر قریب به اتفاق مناطق بومی مالاریای فالسیپاروم به حساب می‌آید. این رژیم‌ها بسیار مؤثر و ایمن هستند و به خوبی نیز تحمل می‌شوند. این رژیم‌ها به این دلیل پیشنهاد شدند که بر اثر نیمه عمر پلاسمایی کوتاه آرتمیزینین‌ها، موارد عود در پی درمان کوتاه‌مدت شایع بود. با استفاده از داروهای طولانی اثر، این مشکل برطرف شده است. به علاوه، درمان ترکیبی به عدم گزینش مقاومت به آرتمیزینین کمک می‌کند. با این حال پس از گذشت ۳ روز و پایان درمان، ترکیب‌های آرتمیزینین به سرعت دفع می‌شوند؛ لذا نگرانی‌هایی در خصوص بروز مقاومت به داروهایی که همراه با آن تجویز شده بود، وجود دارد.

سازمان بهداشت جهانی ۵ ترکیب مبتنی بر آرتمیزینین را برای درمان مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه پیشهاد می‌کند (جدول ۴-۵۲). یکی از آنها، آرتسونات - سولفادوکسین - پیریمتامین، به دلیل سطح غیرقابل قبول مقاومت به سولفادوکسین - پیریمتامین، در بسیاری از مناطق توصیه نمی‌شود، اما خط اول درمان در برخی کشورها به حساب می‌آید. ۴ رژیم دیگر، به صورت فرمولاسیون‌های ترکیبی در دسترس هستند، هر چند استانداردهای سازندگان ممکن است تفاوت داشته باشند. آرتسونات - مفلوکین در جنوب شرقی آسیا (که مقاومت به بسیاری از داروهای ضدمالاریا شایع می‌باشد) بسیار مؤثر است؛ این رژیم خط اول درمان در برخی کشورهای جنوب شرقی آسیا و آمریکای جنوبی محسوب می‌شود. چنین ترکیبی در برخی مناطق (به ویژه آفریقا) کمتر عملی است؛ زیرا پرهزینه بوده و کمتر تحمل می‌شود. در حال حاضر، ترکیب آرتسونات - آمودیاکین یا آرتمتر - لومفانترین، درمان استاندارد برای مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه در اکثر کشورهای آفریقایی و برخی نواحی اندمیک دیگر است. دی‌هیدروآرتمیزینین - پیپراکین داروی جدیدی با کارایی عالی می‌باشد و خط اول درمان برای مالاریای فالسیپاروم در برخی مناطق جنوب شرقی آسیا است. آرتسونات - پیروناریدین (Pyramax) اخیراً مورد تأیید قرار گرفته است و به نظر می‌رسد تأثیری مشابه سایر ترکیبات دارد ولی یافته‌ها بخصوص در مورد کودکان کوچک‌تر محدود هستند. افزایش میزان شکست درمان با آرتسونات - مفلوکین و دی‌هیدروآرتمیزینین - پیپراکین اخیراً در بخش‌هایی از آسیای جنوب

شرقی به دلیل کاهش فعالیت هر دو جزء درمان گزارش شده است که نگران کننده می‌باشد.

آرتمیزینین‌ها برای درمان مالاریای فالسیپاروم عارضه‌دار نیز، کارآیی مناسبی دارند. کارآزمایی‌های بزرگ تصادفی شده و متاآنالیزها نشان می‌دهند که در خصوص مدت زمان لازم برای پاکسازی انگل و مهم‌تر از آن بقای بیماران، تأثیر آرتمتر داخل عضلانی به اندازه‌ی کینین، و تأثیر آرتسونات وریدی بیش از کینین وریدی است. همچنین آرتسونات وریدی عوارض جانبی کمتری نسبت به کینین یا کینیدین وریدی ایجاد می‌کند. لذا آرتسونات داخل وریدی جایگزین کینین به عنوان درمان استاندارد مالاریای فالسیپاروم شدید شده است. به علاوه، آرتسونات و آرتمتر در درمان مالاریای شدید از راه رکتال مؤثر بوده‌اند و این یک روش تجویز با ارزش در مواردی است که درمان تزریقی در دسترس نیست.

عوارض جانبی و موارد احتیاط

آرتمیزینین‌ها معمولاً خیلی خوب تحمل می‌شوند. شایع‌ترین عوارض جانبی، تهوع، استفراغ، اسهال و سرگیجه هستند که اغلب آنها احتمالاً ناشی از مالاریای زمینه‌ای می‌باشند نه عوارض دارویی. عوارض خطرناک نادر عبارتند از نوتروپنی، کم خونی، همولیز، افزایش آنزیم‌های کبدی و واکنش‌های آلرژیک. به علاوه، به نظر می‌رسد همولیز تأخیری به دنبال مصرف آرتمیزینین در مالاریای شدید نسبتاً شایع است (در ۱۳٪ موارد تخمین زده شده است) که معمولاً ۳-۲ هفته بعد از درمان شروع می‌شود و ۷۳٪ موارد تشخیص داده شده به انتقال خون نیاز پیدا می‌کنند. سمیت عصبی برگشت‌ناپذیر در حیوانات مشاهده شده است، اما تنها پس از تجویز دوزهای بسیار بالاتری از آن چه برای درمان مالاریا به کار می‌رود. آرتمیزینین‌ها در مطالعات حیوانی امبریوتوکسیک بوده‌اند، اما آمار ناهنجاری‌های جنینی، مرده‌زایی و سقط در زنانی که در جریان بارداری این داروها را مصرف کرده بودند، نسبت به گروه شاهد افزایش نیافته است. با توجه به این یافته‌ها و خطر زیاد مالاریا در جریان بارداری، سازمان جهانی بهداشت درمان‌های ترکیبی مبتنی بر آرتمیزینین را برای درمان مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه در جریان سه ماهه دوم و سوم بارداری، کینین به علاوه‌ی کلیندامایسین را برای سه ماهه‌ی اول و آرتسونات داخل وریدی را برای درمان مالاریای شدید در جریان بارداری توصیه می‌کنند.

کینین و کینیدین

کینین و کینیدین به عنوان داروهای مهمی در درمان مالاریای فالسیپاروم (به ویژه نوع شدید) مطرح هستند، هر چند نگرانی‌هایی درباره سمیت آنها وجود دارد.

شیمی و فارماکوکینتیک

کینین که از پوست درخت سین‌کونا به دست می‌آید، از گذشته دور برای تب‌های متناوب در آمریکای جنوبی به کار رفته است. آلکالوئید کینین در سال ۱۸۲۰ خالص شد و از آن زمان برای درمان پیشگیری مالاریا تجویز شد. کینیدین (ایزومر راست‌گرد کینین) در درمان مالاریای فالسیپاروم شدید، حداقل به میزان کینین تزریقی مؤثر است. کینین پس از تجویز خوراکی به سرعت جذب شده، در عرض ۱ تا ۳ ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی رسیده و به طور گسترده در بافت‌های بدن توزیع می‌شود. استفاده از یک دوز بارگذاری در مالاریای شدید اجازه می‌دهد تا در عرض چند ساعت به حداکثر سطوح سرمی دارو دست یابیم. در افراد مبتلا به مالاریا، سطوح پلاسمایی بالاتری از دارو ایجاد می‌شود، اما میزان سمیت افزایش نمی‌یابد که این به دلیل افزایش اتصال پروتئینی دارو است. همچنین نیمه عمر کینین در افراد مبتلا به مالاریای شدید (۱۸ ساعت) بیش از سایر افراد (۱۱ ساعت) است. کینیدین نیمه عمر کوتاه‌تری از کینین دارد که عمدتاً ناشی از اتصال پروتئینی کمتر است. کینین عمدتاً در کبد متابولیزه شده و از راه ادرار دفع می‌شود.

عملکرد ضدمالاریایی و مقاومت

کینین یک شیزونت‌کش خونی سریع‌الاثر و بسیار مؤثر برای هر ۴ گونه مالاریای انسانی است. این دارو گامت‌های *P vivax* و *P ovale* را حذف کرده، اما بر گامت‌های *P falciparum* بی‌تأثیر است. کینین تأثیری بر انگل‌های کبدی ندارد. مکانیسم اثر آن ناشناخته است. مقاومت به کینین در برخی مناطق آسیای جنوب شرقی، به ویژه مناطق مرزی تایلند شایع است؛ در این مناطق کینین نمی‌تواند به تنهایی علیه مالاریای فالسیپاروم مؤثر باشد. با این حال، کینین هنوز در اکثر بیماران، حداقل یک تأثیر درمانی نسبی دارد.

مصارف بالینی

۱) درمان تزریقی مالاریای فالسی‌پاروم شدید - سال‌ها کینین دی‌هیدروکلرید یا کینیدین گلوکونات داروی انتخابی برای مالاریای فالسیپاروم شدید به حساب می‌آمد، اما امروزه آرتسونات داخل وریدی برای این منظور استفاده می‌شود. کینین می‌تواند به صورت وریدی آهسته یا (در محلول رقیق) به صورت عضلانی تجویز گردد، اما نوع تزریقی آن در ایالات متحده در دسترس نیست. امروزه در ایالات متحده، کینیدین تزریقی برای درمان مالاریای فالسیپاروم شدید موجود است (گرچه همیشه دسترسی به آن آسان نیست). این دارو را می‌توان در دوزهای منقسم یا به صورت انفوزیون پیوسته تجویز کرد؛ درمان باید با یک دوز بارگذاری آغاز شود تا به سرعت، غلظت‌های پلاسمایی مؤثر حاصل

گردد. با توجه به سمیت قلبی کینیدین و فارماکوکینتیک نسبتاً غیرقابل پیش‌بینی آن، تجویز وریدی بایستی به صورت آهسته و تحت مانیتورینگ قلبی صورت گیرد. در اسرع وقت، به دنبال بهبود شرایط بیمار و تحمل داروهای خوراکی، درمان باید به کینین خوراکی تغییر یابد.

۲) درمان خوراکی مالاریای فالسی پاروم – کینین سولفات داروی مناسبی برای درمان مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه محسوب می‌شود، بجز در مناطقی که مالاریای مقاوم به کلروکین در آنها ثبت نشده است. کینین عموماً به همراه یک داروی دیگر (اغلب داکسی‌سیکلین؛ یا در کودکان کلیندامایسین) به کار می‌رود تا دوره مصرف کینین کاهش یافته (معمولاً ۳ روز) و سمیت آن محدود گردد. در مورد انواع دیگر مالاریای انسانی، کینین تأثیر کمتری از کلروکین داشته و لذا برای درمان این موارد به کار نمی‌رود.

۳) پیشگیری دارویی مالاریا – کینین به طور کلی برای پیشگیری دارویی به کار نمی‌رود (به دلیل عوارض مربوطه)، هر چند دوز روزانه ۳۲۵ میلی‌گرم مؤثر می‌باشد.

۴) بابزیوز – کینین (به همراه کلیندامایسین) خط اول درمان عفونت با *Babesia microti* یا سایر عفونت‌های بابزیایی انسان محسوب می‌شود.

عوارض جانبی

دوزهای درمانی کینین و کینیدین به طور شایع موجب وزوز گوش، سردرد، تهوع، سرگیجه، برافروختگی و اختلالات بینایی می‌شوند که به این مجموعه علایم، *سین‌کونیسم*[1] می‌گویند. در صورتی که علایم سین‌کونیسم خفیف باشند، قطع درمان ضروری نخواهد بود. علایم شدیدتر (که اغلب پس از درمان درازمدت بروز می‌کنند) عبارتند از اختلالات شدید بینایی و شنوایی، استفراغ، اسهال و درد شکمی. واکنش‌های افزایش حساسیتی عبارتند از بثورات جلدی، کهیر، آنژیوادم و انقباض برونش‌ها. اختلالات خونی عبارتند از همولیز (به ویژه در کمبود G6PD)، لکوپنی، آگرانولوسیتوز و ترومبوسیتوپنی. دوزهای درمانی ممکن است به دلیل تحریک آزادسازی انسولین، باعث هیپوگلیسمی شوند؛ این مورد به ویژه در عفونت‌های شدید و زنان باردار که حساسیت به انسولین در آنها افزایش می‌یابد، مشکل‌ساز است. کینین، به ویژه، در سه ماهه سوم بارداری، می‌تواند انقباضات رحمی را تحریک کند. با این حال، چنین تأثیری ناچیز بوده و کینین و کینیدین به عنوان داروهای مناسبی برای مالاریای فالسیپاروم شدید، حتی در بارداری، محسوب می‌شوند. تزریق داخل وریدی این داروها ممکن است موجب ترومبوفلبیت شود.

به دنبال انفوزیون وریدی بسیار سریع کینیدین یا کینین ممکن است افت شدید فشارخون بروز کند. اختلالات الکتروکاردیوگرام (طولانی شدن QT) در تجویز وریدی کینیدین نسبتاً شایع بوده، اما آریتمی‌های خطرناک با مانیتورینگ دقیق قلبی و تجویز مناسب دارو ناشایع هستند.

تب آب سیاه[2] یک عارضه جدی و نادر است که در پی تجویز کینین برای درمان مالاریا روی می‌دهد؛ مشخصه آن همولیز شدید و هموگلوبینوری است. این عارضه ظاهراً یک واکنش افزایش حساسیتی به دارو می‌باشد، اما پاتوژنز دقیق آن مشخص نیست.

موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

در صورت بروز نشانه‌های شدید سین‌کونیسم، همولیز یا واکنش‌های افزایش حساسیتی، مصرف کینین (یا کینیدین) باید قطع شود. در صورت امکان باید از تجویز این دارو برای بیمارانی که مشکلات بینایی و شنوایی دارند، خودداری شود. در افراد دچار اختلالات زمینه‌ای قلب، تجویز آنها باید با احتیاط فراوان همراه باشد. کینین نباید همزمان با مفلوکین تجویز گردد و مصرف آن در آن دسته از مبتلایان به مالاریا که قبلاً از مفلوکین برای پیشگیری دارویی استفاده کرده‌اند، باید با احتیاط صورت گیرد. جذب دارو ممکن است به وسیله آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیم مختل شود. کینین می‌تواند سطوح پلاسمایی وارفارین و دیگوکسین را افزایش دهد. دوز دارو باید در نارسایی کلیوی تقلیل یابد.

مفلوکین

مفلوکین درمان مناسبی برای بسیاری از سویه‌های مقاوم به کلروکین *P falciparum* و سایر گونه‌ها است. هر چند سمیت این دارو نگران کننده است، استفاده از آن برای پیشگیری دارویی در اغلب مناطق مالاریاخیز با سویه‌های مقاوم به کلروکین توصیه می‌شود.

شیمی و فارماکوکینتیک

مفلوکین هیدروکلراید یک متانول صناعی ۴- کینولین است که ساختمانی مشابه کینین دارد. از این دارو تنها می‌توان به صورت خوراکی استفاده کرد، زیرا مصرف تزریقی موجب تحریک شدید موضعی می‌گردد. جذب آن مناسب بوده و حداکثر سطح پلاسمایی

1. cinchonism

2. blackwater fever

دارو در عرض ۱۸ ساعت حاصل می‌شود. اتصال پروتئینی آن بالا بوده، به طور گسترده در بافت‌ها توزیع شده و به دلیل دفع تدریجی می‌توان آن را به صورت تک‌دوز تجویز نمود. نیمه عمر دفعی نهایی آن تقریباً ۲۰ روز است و به این ترتیب می‌توان آن را به صورت هفته‌ای یک بار برای پیشگیری دارویی مصرف کرد. با دوزبندی هفته‌ای یک بار می‌توان در عرض چند هفته به غلظت‌های پایدار دارو دست یافت؛ مفلوکین و متابولیت‌هایش به تدریج (و عمدتاً) از راه مدفوع دفع می‌شوند.

عملکرد ضدمالاریایی و مقاومت

مفلوکین یک شیزونت‌کش قوی خونی علیه *P falciparum* و *P vivax* است، اما تأثیری بر اشکال کبدی یا گامتوسیت‌ها ندارد. مکانیسم اثر آن ناشناخته است. مقاومت تک‌گیر به مفلوکین در بسیاری از نقاط گزارش شده است. در حال حاضر، بروز مقاومت به جز در مناطقی از جنوب شرقی آسیا ناشایع است؛ در این مناطق (به ویژه در مناطق مرزی تایلند) شیوع سویه‌های مقاوم به چند دارو زیاد است. مقاومت به مفلوکین ارتباطی با مقاومت به کلروکین ندارد.

مصارف بالینی

۱) پیشگیری دارویی - مفلوکین در پیشگیری از اکثر سویه‌های *P falciparum* و احتمالاً تمامی گونه‌های دیگر مالاریای انسانی مؤثر است. CDC توصیه می‌کند که از مفلوکین برای پیشگیری دارویی در تمامی مناطق مالاریاخیز به جز مناطقی که مقاومت به کلروکین گزارش نشده (که کلروکین داروی ترجیحی است) و برخی مناطق روستایی جنوب شرقی آسیا (که شیوع سویه‌های مقاوم به مفلوکین بالا است) استفاده شود. همانند کلروکین، ریشه‌کنی *P vivax* و *P ovale* نیازمند یک دوره پریماکین است.

۲) درمان - مفلوکین در درمان مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه مؤثر است. این دارو برای درمان افراد مبتلا به مالاریای شدید یا عارضه‌دار مناسب نیست، زیرا کینین، کینیدین و آرتمیزینین‌ها سریع‌تر اثر کرده و احتمال مقاومت به آنها کمتر است. ترکیبی از آرتسونات و مفلوکین در مناطقی از جنوب شرقی آسیا که تا حدی نسبت به مفلوکین مقاوم هستند، کارآیی عالی ضدمالاریا نشان داده و امروزه این رژیم یکی از درمان‌های ترکیبی توصیه شده توسط سازمان بهداشت جهانی برای مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه است (جدول ۴-۵۲). آرتسونات - مفلوکین خط اول درمان برای مالاریا فالسیپاروم بدون عارضه در برخی از کشورهای آسیایی و آمریکای جنوبی است.

عوارض جانبی

مصرف دوزهای هفتگی مفلوکین برای پیشگیری، ممکن است موجب تهوع، استفراغ، سرگیجه، اختلالات رفتاری و خواب، درد اپیگاستر، اسهال، درد شکمی، سردرد، بثورات و سرگیجه شود. این دارو در بین عموم به داشتن مسمومیت عصبی - روانی مشهور شده است. اما علی‌رغم وجود حرف و حدیث‌هایی درباره‌ی بروز تشنج و سایکوز، مطالعات کنترل شده نشان می‌دهند که عوارض جدی مفلوکین بیش از سایر داروهای ضدمالاریایی متداول نیست. با این حال نگرانی در خصوص بروز تأثیرات طولانی‌مدت در پی مصرف کوتاه‌مدت مفلوکین، FDA را در سال ۲۰۱۳ بر آن داشت تا به دارو برچسب سیاه رنگی[1]مبنی بر هشدار در خصوص احتمال بروز مسمومیت عصبی و روانی بیفزاید، لکوسیتوز، ترومبوسیتوپنی و افزایش آمینوترانسفرازها نیز گزارش شده‌اند.

عوارض جانبی ذکر شده با مصرف دوزهای بالاتر درمانی، شایع‌تر هستند. این عوارض را می‌توان با تجویز داروی موردنیاز در دو دوز مجزا به فاصله ۸-۶ ساعت تقلیل داد. به نظر می‌رسد میزان بروز علایم عصبی - روانی در دوزهای درمانی، تقریباً ۱۰ بار بیش از دوزهای پیشگیری کننده باشد؛ میزان بروز این عوارض متفاوت بوده و در برخی از گزارشات تا ۵۰٪ بوده است. عوارض عصبی - روانی جدی (افسردگی، گیجی، سایکوز حاد یا تشنج) در کمتر از ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ بیمار گزارش شده، اما برخی محققین معتقدند این موارد عملاً شایع هستند. عارضه دیگر مفلوکین، تغییر در سیستم هدایت قلب است و آریتمی‌ها و برادی‌کاردی گزارش شده‌اند.

موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

در صورت وجود سابقه صرع، اختلالات روانی، آریتمی، اختلالات هدایتی قلب یا حساسیت به داروهای مشابه، مصرف مفلوکین ممنوع است. این دارو نباید همراه با کینین، کینیدین یا هالوفانترین تجویز شود و باید در صورت نیاز به درمان با کینین یا کینیدین پس از پیشگیری دارویی با مفلوکین، احتیاط نمود. برخلاف گذشته، CDC دیگر به عدم استفاده از مفلوکین در کسانی که آنتاگونیست گیرنده بتا آدرنرژیک مصرف می‌کنند، توصیه نمی‌کند. همچنین در بچه‌های کوچک‌تر مفلوکین دارویی ایمن محسوب می‌شود، و بجز کلروکین تنها دارویی است که جهت پیشگیری در کودکان زیر ۵ کیلوگرم و همچنین در زنان باردار مورد تأیید قرار گرفته است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که مصرف مفلوکین در سراسر بارداری بی‌خطر است، هرچند اطلاعات در مورد سه ماهه نخست محدود می‌باشد. هر چند در گذشته توصیه می‌شد تا از مصرف

---

1. black box warning

مفلوکین در افراد شاغل به مهارت‌های حساس (نظیر خلبانی) خودداری شود، چنین امری در حال حاضر مورد بحث است. در صورت علایم عصبی - روانی، باید پیشگیری دارویی با مفلوکین متوقف گردد.

پریماکین

پریماکین داروی انتخابی برای ریشه‌کنی اشکال نهفته کبدی *P vivax* و *P ovale* است و نیز برای پیشگیری دارویی از تمام گونه‌های مالاریا به کار می‌رود.

شیمی و فارماکوکینتیک

پریماکین فسفات، ۸ - آمینوکینولین صناعی است (شکل ۲-۵۲)؛ جذب خوراکی آن مناسب بوده و حداکثر سطح پلاسمایی در عرض ۱ تا ۲ ساعت حاصل می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی آن ۸-۳ ساعت است. پریماکین به طور گسترده در بافت‌ها توزیع شده، اما مقادیر اندکی از دارو در آنجا به صورت متصل می‌ماند. متابولیسم دارو سریع بوده و از راه ادرار دفع می‌گردد.

عملکرد ضدمالاریایی و مقاومت

پریماکین علیه اشکال کبدی تمامی گونه‌های مالاریای انسانی مؤثر است؛ و تنها داروی در دسترس برای حذف هیپنوزوئیت‌های *P vivax* و *P ovale* می‌باشد. همچنین پریماکین گامتوسیت‌های هر ۴ گونه مالاریای انسانی را حذف می‌کند. پریماکین علیه انگل‌های اریتروسیتی نیز فعالیت ضعیفی دارد. مکانیسم اثر آن ناشناخته است.

برخی از سویه‌های *P vivax* در گینه جدید، جنوب شرقی آسیا، آمریکای مرکزی و جنوبی و دیگر نواحی، به پریماکین مقاومت نسبی دارند. اشکال کبدی این سویه‌ها ممکن است با درمان استاندارد منفرد با پریماکین حذف نشوند و درمان‌های مکرر لازم باشد.

مصارف بالینی

۱) درمان قطعی مالاریای ویواکس و اوال حاد (درمان رادیکال) - درمان استاندارد این عفونت‌ها عبارت است از کلروکین برای اشکال اریتروسیتی و پریماکین برای حذف هیپنوزوئیت‌های کبدی و پیشگیری از عود بیماری. کلروکین بلافاصله مصرف شده و درمان با پریماکین تا مشخص شدن وضعیت G6PD بیمار به تعویق می‌افتد. اگر سطح G6PD طبیعی باشد، دوره ۱۴ روزه پریماکین تجویز می‌شود. ارزیابی فوری سطح G6PD مفید است، زیرا به نظر می‌رسد که بیشترین کارآیی پریماکین زمانی خواهد بود که قبل از تکمیل دوز کلروکین تجویز شود.

۲) پیشگیری انتهایی مالاریای ویواکس و اوال - پیشگیری دارویی استاندارد از عود مالاریای ویواکس یا اوال جلوگیری نخواهد کرد، زیرا اشکال هیپنوزوئیت این انگل‌ها توسط شیزونت‌کش‌های خونی موجود حذف نمی‌شوند. برای برطرف شدن احتمال عود بیماری، برخی از محققین توصیه می‌کنند که پس از بازگشت از مناطق اندمیک، از پریماکین استفاده شود.

۳) پیشگیری دارویی مالاریا - تجویز روزانه ۳۰mg base (۰/۵mg/kg) می‌تواند سطح خوبی از مصونیت علیه مالاریای فالسیپاروم و ویواکس ایجاد نماید و CDC اکنون این دارو را به عنوان رژیم درمان جایگزین معرفی کرده است.

۴) حذف گامتوسیت‌ها - پریماکین از انتقال گامتوسیت‌های *P. falciparum* به پشه‌ها جلوگیری می‌کند. از جمله پریماکین با درمان برای مالاریای فالسیپاروم در بعضی مناطق برای کاهش انتقال و ورود معمول تک دوزهای پریماکین (که بدون بررسی آزمایش کمبود G6PD می‌تواند ایمن باشد) تحت بررسی است.

۵) عفونت پنوموسیتیس جیرووسی[1] - ترکیب کلیندامایسین و پریماکین می‌تواند رژیم درمانی جایگزین برای پنوموسیستوز - به ویژه در موارد خفیف تا متوسط بیماری - باشد. هر چند این رژیم بهتر از دوز بالای تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول یا پنتامیدین تحمل می‌شود، در رابطه با تأثیر آن علیه پنومونی پنوموسیستیس شدید، اطلاعات کافی در دسترس نیست.

عوارض جانبی

پریماکین با دوزهای توصیه شده به خوبی تحمل می‌شود. این دارو به ندرت موجب تهوع، درد اپیگاستر، کرامپ‌های شکمی و سردرد می‌شود که این علایم با دوزهای بالاتر و در صورت مصرف دارو با معده خالی، شایع‌تر هستند. عوارض جدی‌تر اما نادر عبارتند از لکوپنی، آگرانولوسیتوز، لکوسیتوز و آریتمی‌های قلبی. دوزهای استاندارد پریماکین ممکن است موجب همولیز یا مت‌هموگلوبینمی (که مشخصه آن سیانوز است) بشوند که اینها به ویژه در افراد مبتلا به کمبود G6PD یا سایر نقایص متابولیک ارثی روی می‌دهند.

1. Pneumocystis jiroveci

موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

در مواردی که سابقه گرانولوسیتوپنی یا مت‌هموگلوبینمی وجود دارد، در افراد تحت درمان با داروهای سرکوب کننده مغز استخوان (نظیر کینیدین)، و در افراد مبتلا به بیماری‌های مختل کننده مغز استخوان، از مصرف پریماکین باید اجتناب شود.

پیش از تجویز پریماکین، باید وضعیت G6PD بیمار مشخص شود. در صورت کمبود G6PD، می‌توان: از تجویز پریماکین خودداری نمود و موارد عود را با کلروکین درمان نمود؛ یا از دوز استاندارد دارو استفاده کرد و وضعیت خونی بیمار را به دقت زیرنظر گرفت؛ یا درمان را با هفته‌ای یک بار پریماکین (۴۵ میلی‌گرم base) برای ۸ هفته ادامه داد. احتمال کمبودهای شدید G6PD در افرادی از نژاد مدیترانه و آسیایی بیشتر است، در حالی که در بیماران آفریقایی معمولاً اختلال بیوشیمیایی خفیف‌تری مشاهده می‌شود. چنین تفاوتی را می‌توان در اتخاذ هر یک از سه روش درمانی ذکر شده لحاظ نمود. در صورت مشاهده هرگونه علایمی از همولیز یا کم خونی، مصرف پریماکین باید متوقف گردد. از مصرف پریماکین در بارداری باید پرهیز نمود، زیرا جنین کمبود نسبی G6PD داشته و در خطر همولیز قرار دارد.

آتوواکون

آتوواکون یک هیدروکسی‌نفتوکینون است (شکل ۲-۵۲) که در ابتدا به عنوان یک داروی ضدمالاریا معرفی شد؛ و به عنوان جزئی از **مالارون** جهت پیشگیری و درمان مالاریا به کار می‌رود. آتوواکون توسط FDA برای درمان موارد خفیف تا متوسط پنومونی ناشی از *P jiroveci* نیز تأیید شده است.

این دارو تنها به صورت خوراکی موجود است. فراهم‌زیستی آن اندک و غیرقابل پیش‌بینی است، اما جذب آن به همراه غذای چرب افزایش می‌یابد. این دارو اتصال پروتئینی بالایی داشته و نیمه عمر آن ۳-۲ روز است. دفع بخش اعظم دارو بدون تغییر و از راه مدفوع صورت می‌گیرد. مکانیسم اثر آتوواکون بر پلاسمودیوم‌ها، گسیختن زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری‌ها است. این دارو علیه شیزونت‌های بافتی و اریتروسیتی فعال است که این اجازه می‌دهد پیشگیری دارویی تنها یک هفته پس از پایان تماس قطع شود (در قیاس با ۴ هفته برای مفلوکین یا داکسی‌سیلین که علیه شیزونت-های بافتی فعال نیستند).

مصرف اولیه آتوواکون برای درمان مالاریا به دلیل ظهور مقاومت در طی درمان، موفقیت‌آمیز نبوده است. مالارون، یک ترکیب ثابت آتوواکون (۲۵۰mg) و پروگوانیل (۱۰۰mg)، هم در درمان و هم پیشگیری دارویی مالاریای فالسیپاروم بسیار مؤثر بوده است و امروز در ایالات متحده برای هر دو اندیکاسیون تأیید شده است. جهت پیشگیری مالارون باید به صورت روزانه داده شود (جدول ۲-۵۲). مزیت آن بر مفلوکین و داکسی‌سیکلین در نیاز به دوره کوتاه‌تر درمانی قبل و بعد از خطر انتقال مالاریا می‌باشد، اما نسبت به داروهای دیگر گران‌تر است. این دارو باید همراه غذا مصرف شود.

آتوواکون درمان جایگزین برای عفونت *P jiroveci* می‌باشد، هر چند کارآیی آن از تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول کمتر است. دوز استاندارد آن ۷۵۰mg همراه با غذا دو بار در روز برای ۲۱ روز است. همچنین آتوواکون در موارد نادری در بیماران دچار ضعف ایمنی و مبتلا به توکسوپلاسموز که به سایر داروها پاسخ نداده‌اند، با موفقیت به کار رفته است.

مالارون عموماً به خوبی تحمل می‌شود. عوارض جانبی آن عبارتند از درد شکم، تهوع، استفراغ، اسهال، سردرد و بی‌خوابی و بثورات جلدی که در دوزهای بالاتری که برای درمان لازم هستند شایع‌ترند. افزایش قابل برگشت آنزیم‌های کبدی گزارش شده است. بی‌خطر بودن آتوواکون در حاملگی ثابت نشده است و استفاده از آن در زنان باردار توصیه نمی‌شود، این دارو برای استفاده در کودکان بالای ۵kg ایمن محسوب می‌شود. غلظت‌های پلاسمایی آتوواکون به هنگام تجویز همزمان با تتراسیکلین یا ریفامپین حدود ۵۰٪ کاهش می‌یابند.

مهارکننده‌های سنتز فولات

داروهای مهارکننده آنزیم‌های دخیل در متابولیسم فولات – عموماً در رژیم‌های ترکیبی – برای درمان و پیشگیری از مالاریا به کار می‌رود.

شیمی و فارماکوکینتیک

پیریمتامین ۲، ۴ – دی‌آمینوپیریمیدین و مشابه تری‌متوپریم است (فصل ۴۶). **پروگوانیل** یک مشتق بی‌گوانید است (شکل ۲-۵۲). هر دو دارو به کندی اما به میزان کافی از دستگاه گوارش جذب می‌شوند. حداکثر سطح پلاسمایی پیریمتامین در عرض ۶-۲ ساعت پس از یک دوز خوراکی حاصل شده، به پروتئین‌های پلاسمایی متصل شده و نیمه عمر دفعی آن در حدود ۳/۵ روز است. حداکثر سطح پلاسمایی پروگوانیل در عرض ۵ ساعت پس از یک دوز خوراکی حاصل شده و نیمه عمر دفعی آن در حدود ۱۶ ساعت است. بنابراین، برای پیشگیری دارویی، پروگوانیل باید به صورت روزانه و پیریمتامین به صورت هفته‌ای یک بار تجویز گردد. پیریمتامین پیش از دفع، به صورت گسترده متابولیزه می‌شود. پروگوانیل یک پیش‌دارو است؛ تنها متابولیت تریازین آن – سیکلوگوانیل – فعال می‌باشد. **فانسیدار**، ترکیب ثابتی از یک

سولفونامید به نام **سولفادوکسین** (۵۰۰ میلی‌گرم در هر قرص) و **پیریمتامین** (۲۵ میلی‌گرم در هر قرص)، است و به خوبی جذب می‌شود. اجزای آن در عرض ۸-۲ ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی رسیده و عمدتاً توسط کلیه‌ها دفع می‌شوند. متوسط نیمه عمر برای سولفادوکسین در حدود ۱۷۰ ساعت می‌باشد.

عملکرد ضدمالاریایی و مقاومت

پیریمتامین و پروگوانیل به آهستگی علیه اشکال اریتروسیتی سویه‌های حساس هر چهارگونه مالاریای انسانی عمل می‌کنند. پروگوانیل تا حدی بر اشکال کبدی نیز مؤثر است. هیچ یک از این داروها به حد کافی علیه گامتوسیت‌ها و اشکال کبدی *P vivax* و *P ovale* مؤثر نیستند. سولفونامیدها و سولفون‌ها تأثیر ضعیفی بر شیزونت‌های اریتروسیتی داشته، اما اثری بر مراحل کبدی یا گامتوسیت‌ها ندارند.

پیریمتامین و پروگوانیل به صورت گزینشی موجب مهار دی-هیدروفولات ردوکتاز پلاسمودیوم می‌شوند که آنزیمی ضروری برای ساخت فولات محسوب می‌شود. سولفونامیدها و سولفون‌ها دی‌هیدروپتروات سنتاز را مهار می‌کنند که آنزیم دیگری در مسیر ساخت فولات می‌باشد. همان گونه که در فصل ۴۶ و شکل ۲-۴۶ مشاهده می‌شود، ترکیب مهارکننده‌های این دو آنزیم، اثر هم‌افزایی خواهد داشت.

در بسیاری از مناطق، مقاومت به آنتاگونیست‌های فولات و سولفونامیدها در سویه‌های *P falciparum* شایع است. مقاومت به طور عمده، ناشی از جهش‌هایی در دی‌هیدروفولات ردوکتاز و دی-هیدروپتروات سنتاز است؛ هر چه تعداد جهش‌ها افزایش یابد، مقاومت نیز بیشتر می‌شود. در حال حاضر، بروز مقاومت، کارایی سولفادوکسین - پیریمتامین را برای درمان مالاریا در بسیاری از نواحی به شدت محدود ساخته است، اما در آفریقا اکثر انگل‌ها مقاومت متوسط بروز می‌دهند و در نتیجه، به نظر می‌رسد که آنتی-فولات‌ها همچنان برای پیشگیری از مالاریا مفید هستند.

مصارف بالینی

۱) پیشگیری دارویی - به دلیل شیوع موارد مقاومت و سمیت دارویی، مصرف تک دارویی آنتاگونیست‌های فولات توصیه نمی‌شود. امروزه ترکیبات آنتی‌فولات تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول در کشورهای در حال توسعه به طور روزافزون به عنوان یک درمان پیشگیرانه در افراد آلوده به HIV به کار می‌رود. اگرچه این رژیم عمدتاً برای پیشگیری از عفونت‌های فرصت‌طلب و باکتریایی در افراد آلوده به HIV به کار می‌رود، در پیشگیری از مالاریا در کشورهای آفریقایی تأثیر نسبی دارد.

۲) درمان پیشگیرانه متناوب - یک راهبرد جدید برای مهار مالاریا، درمان پیشگیرانه متناوب است که در آن، بیماران در معرض خطر زیاد، صرف‌نظر از وضعیت عفونت خود، به طور متناوب داروهای پیشگیری کننده را دریافت می‌کنند. این رویکرد بیش از همه در بارداری پذیرفته شده است؛ به نحوی که در آفریقا مصرف ۲ یا ۳ دوز سولفادوکسین - پیریمتامین بعد از سه ماههٔ نخست، روش استاندارد محسوب می‌شود. درمان پیشگیرانه متناوب در کودکان چندان پذیرفته نشده است، اما WHO، پیشگیری فصلی از مالاریا را در برخی از نواحی آفریقا (Sahel sub-region) توصیه می‌کند. در این مناطق ابتلا به مالاریا به شدت فصلی است، مقاومت به آنتی‌فولات نادر است. متأسفانه در بیشتر مناطق، بروز مقاومت دارویی استفادهٔ از آنتی‌فولات‌ها در پیشگیری از مالاریا را به شدت محدود ساخته است.

۳) درمان مالاریای فالسیپاروم مقاوم به کلروکین - فانسیدار دیگر درمان توصیه شده برای مالاریا نیست. از فانسیدار نباید در مالاریای شدید بهره گرفت، زیرا نسبت به سایر داروها کنداثرتر است. تأثیر آن در مالاریای ویواکس قابل اعتماد نبوده و فوائد آن در *P malariae* و *P ovale* به طور کامل مورد مطالعه قرار نگرفته است. WHO استفاده از آرتسونات به علاوه‌ی سولفادوکسین - پیریمتامین را برای درمان مالاریای فالسیپاروم توصیه می‌کند (جدول ۴-۵۲). اما سایر ترکیبات بر پایه آرتمیزینین معمولاً ارجح هستند.

۴) توکسوپلاسموز - پیریمتامین همراه با سولفادیازین، خط اول درمان برای توکسوپلاسموز (از جمله توکسوپلاسموز حاد، مادرزادی و در بیماران دچار ضعف ایمنی) محسوب می‌شود. برای بیماران دچار ضعف ایمنی، درمان با دوز بالا ضروری است که به دنبال آن باید درمان سرکوب کننده درازمدت تجویز گردد. به منظور تقلیل سرکوب مغز استخوان از اسیدفولینیک استفاده می‌شود. جایگزینی سولفادیازین با کلیندامایسین می‌تواند یک رژیم جایگزین مؤثر فراهم نماید. مشکلات اخیر در رابطه با قیمت و در دسترس بودن پیریمتامین در آمریکا استفاده از این دارو را مشکل‌تر کرده است.

۵) پنوموسیستوز - *P. jiroveci* عامل پنوموسیستوز انسانی است و امروزه مشخص شده که یک قارچ می‌باشد، اما به این علت در اینجا مورد بحث قرار می‌گیرد که به داروهای ضد تک‌یاخته پاسخ می‌دهد نه داروهای ضدقارچ . خط اول درمان برای پنوموسیستوز تری‌متوپریم به علاوه‌ی سولفامتوکسازول است (فصل ۴۶). درمان استاندارد عبارت است از دوز بالای وریدی یا درمان

خوراکی (15mg/kg تریمتوپریم و 75mg/kg سولفامتوکسازول روزانه در ۳ یا ۴ دوز منقسم) به مدت ۲۱ روز. درمان با دوز بالا - به ویژه در بیماران مبتلا به ایدز - با عوارض قابل توجه همراه می‌باشد. عوارض مهم عبارتند از: تهوع، استفراغ، تب، بثورات، لکوپنی، هیپوناترمی، افزایش آنزیم‌های کبدی، ازوتمی، کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی. عوارض نادرتر عبارتند از: واکنش‌های شدید جلدی، تغییرات وضعیت ذهنی، پانکراتیت و هیپوکلسمی. همچنین تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول روش پیشگیری استاندارد از عفونت *P.jiroveci* در افراد دچار ضعف ایمنی است. دوز مورد نیاز، یک قرص با قدرت دو برابر روزانه یا سه بار در هفته است. هر چند در افراد دچار ضعف ایمنی، دوز پیشگیری کننده بسیار بهتر از دوزهای بالای درمانی تحمل می‌شود، اما بروز بثورات، تب، لکوپنی یا هپاتیت ممکن است تغییر دارو را اجتناب‌ناپذیر سازد.

عوارض جانبی و احتیاط‌ها

اکثر بیماران، پیریمتامین و پروگوانیل را به خوبی تحمل می‌کنند. عوارض گوارشی، بثورات جلدی و خارش نادر هستند. زخم‌های دهانی و ریزش مو با مصرف پروگوانیل گزارش شده‌اند. فانسیدار به ندرت می‌تواند موجب واکنش‌های جلدی شدید، از جمله اریتم مولتی‌فرم، سندرم استیونس - جانسون و نکروز سمی اپیدرم گردد. به نظر می‌رسد واکنش‌های شدید در مصرف تک‌دوز یا درمان متناوب در مقایسه با پیشگیری دارویی معمول بسیار ناشایع‌تر بوده و خطر تجویز دارو باید با خطر ناشی از مالاریای فالسیپاروم مقایسه شود.

عوارض جانبی نادر با مصرف فانسیدار مربوط به جزء سولفونامیدی آن بوده و عبارتند از: اختلالات خونی، گوارشی، دستگاه عصبی مرکزی، جلدی و سمیت کلیوی. در صورت وجود نارسایی کلیوی یا کبدی، باید از آنتاگونیست‌های فولات با احتیاط استفاده کرد. هر چند پیریمتامین در جانوران موجب ناهنجاری‌های جنینی می‌شود، استفاده از فانسیدار در بارداری بی‌خطر بوده است. پروگوانیل در بارداری، بی‌خطر تلقی می‌شود. مکمل فولات در طی بارداری باید به صورت روتین تجویز شود، ولی در زنان تحت درمان با فانسیدار برای پیشگیری از مالاریا، باید از دوز بالای مکمل فولات (مانند 5mg در روز) پرهیز کرد (زیرا اثر محافظتی دارو را از بین می‌برد)، و به دوز توصیه شده استاندارد (0/4-0/6mg در روز) اکتفا کرد.

آنتی‌بیوتیک‌ها

گروهی از آنتی‌بیوتیک‌ها به طور نسبی بر انگل‌های مالاریا مؤثرند. به نظر می‌رسد، آنتی‌بیوتیک‌هایی که سنتز پروتئین را در باکتری‌ها مهار می‌کنند، می‌توانند سنتز پروتئین را در اندامک شبه پروکاریوت پلاسمودیوم - آپیکوپلاست - مهار نمایند. هیچ یک از آنتی‌بیوتیک‌ها را نباید به تنهایی در درمان مالاریا به کار برد، زیرا تأثیر آنها بسیار کندتر از داروهای استاندارد ضدمالاریا است.

تتراسیکلین و داکسی‌سیلین (فصل ۴۴) علیه شیزونت‌های اریتروسیتی تمامی انواع مالاریای انسانی مؤثرند. آنها علیه اشکال کبدی تأثیری ندارند. داکسی‌سیکلین به طور رایج در درمان مالاریای فالسیپاروم در ترکیب با کینین به کار می‌رود و اجازه می‌دهد تا دوره درمان با کینین کوتاه‌تر شده و راحت‌تر تحمل شود. به علاوه، داکسی‌سیکلین برای کامل کردن دوره درمانی، پس از درمان اولیه مالاریای شدید با کینین، کینیدین یا آرتسونات داخل وریدی به کار می‌رود. در تمام این موارد، یک دوره درمان یک هفته‌ای با داکسی‌سیکلین کافی است. همچنین داکسی‌سیکلین به عنوان روش استاندارد پیشگیری دارویی در مناطقی از جنوب شرقی آسیا توصیه شده که در آنجا سویه‌های مقاوم به دیگر داروهای ضدمالاریا (از جمله مفلوکین) شایع هستند. عوارض جانبی داکسی‌سیکلین عبارتند از: علایم گوارشی، ازوفاژیت، واژینیت کاندیدایی و حساسیت به نور. کلیندامایسین (فصل ۴۴) به کندی علیه شیزونت‌های اریتروسیتی اثر کرده و می‌تواند در افرادی که داکسی‌سیکلین برای آنها توصیه نمی‌شود - نظیر اطفال و زنان باردار - بعد از دوره‌ی درمان با کینین، کینیدین یا آرتسونات به کار رود. آزیترومایسین و فلوروکینولون‌ها نیز دارای فعالیت ضدمالاریایی هستند، اما کارآیی آنها برای درمان یا پیشگیری دارویی مالاریا، از حد مطلوب پایین‌تر است.

آنتی‌بیوتیک‌ها علیه سایر تک‌یاخته‌ها نیز مؤثر هستند. تتراسیکلین و اریترومایسین داروهای جایگزین در درمان آمیبیاز روده‌ای هستند. کلیندامایسین همراه با سایر داروها در درمان توکسوپلاسموز، پنوموسیستوز و بابزیوز مؤثر است. اسپیرامایسین یک آنتی‌بیوتیک ماکرولید است که برای درمان توکسوپلاسموز اولیه که در طی بارداری کسب شده به کار می‌رود. درمان موجب می‌شود خطر ایجاد توکسوپلاسموز مادرزادی کاهش یابد.

هالوفانترین، لومفانترین و پیروناریدین

هالوفانترین هیدروکلراید، یک فنانترن متانول بوده و علیه مرحله‌ی اریتروسیتی (و نه دیگر مراحل) هر ۴ گونه مالاریای انسانی فعال است. جذب خوراکی آن متغیر بوده و همراه با غذا افزایش می‌یابد. به دلیل نگرانی از سمیت، نباید از آن به همراه غذا استفاده کرد. نیمه عمر آن در حدود ۴ روز است. دفع عمدتاً از طریق مدفوع صورت می‌گیرد. این دارو (علی‌رغم تأیید به وسیله FDA) در ایالات متحده در دسترس نیست، اما به طور گسترده در مناطق مالاریاخیز به کار می‌رود.

هالوفانترین (سه دوز ۵۰۰mg با فواصل ۶ ساعته که در افراد غیرایمن یک هفته بعد تکرار می‌شود) اثر سریعی بر *P falciparum* دارد، اما به دلیل عوارض قلبی، مصرف آن محدود شده است. هالوفانترین نباید برای پیشگیری دارویی به کار رود. به طور کلی، هالوفانترین به خوبی تحمل می‌شود. عوارض جانبی شایع عبارتند از: درد شکمی، اسهال، استفراغ، سرفه، بثورات، سردرد، خارش و افزایش آنزیم‌های کبدی. آن چه بیشتر نگران کننده است، تغییرات هدایت قلبی به وسیله دارو می‌باشد که به صورت وابسته به دوز، موجب طولانی شدن فواصل QT و PR می‌گردد. موارد نادری از آریتمی‌های خطرناک و مرگ گزارش شده است. مصرف دارو در بیماران دچار اختلالات هدایتی قلب ممنوع بوده و نباید برای افرادی که به تازگی تحت درمان با ملفوکین بوده‌اند، تجویز شود. دارو موجب سمیت برای رویان جانوران شده و لذا مصرف آن در بارداری ممنوع است.

لومفانترین یک آریل الکل است که به صورت ترکیب ثابت با آرتمتر (Coartem, Riamet) در بسیاری از کشورها به عنوان خط اول درمان مالاریای فالسیپاروم بدون عارضه به کار می‌رود. به علاوه، Coartem در بسیاری از کشورهای غیرآندمیک از جمله ایالات متحده به تأیید رسیده است. نیمه عمر لومفانترین زمانی که با دیگر داروها استفاده می‌شود، ۴-۳ روز است. سطح دارو بر اثر تداخل با سایر داروها (از جمله داروهای مؤثر بر متابولیسم CYP3A4) ممکن است تغییر کند. جذب خوراکی بسیار متغیر است و در پی مصرف همزمان دارو و غذا بهبود می‌یابد. از آن جایی که لومفانترین سمیت‌های خطرناک هالوفانترین را ندارد، Coartemرا باید همراه با غذای چرب مصرف کرد تا کارآیی ضدمالاریایی به حداکثر برسد. اگر Coartem دوبار در روز به مدت ۳ روز تجویز شود، در درمان مالاریای فالسیپاروم بسیار مؤثر خواهد بود. Coartem می‌تواند فاصله QT را به میزان اندکی افزایش دهد، اما این عارضه اهمیت بالینی ندارد و تجویز این دارو با خطر آریتمی‌های خطرناکی که با هالوفانترین و کینیدین ملاحظه می‌شوند، مواجه نیست. در حقیقت، Coartem خیلی خوب تحمل می‌شود. شایع‌ترین عوارض جانبی این دارو، اختلالات گوارشی، سردرد، سرگیجه، بثورات و خارش هستند (به نظر می‌رسد که اکثر این عوارض ناشی از مالاریای زمینه‌ای یا داروهای همزمان هستند، نه خود Coartem).

پیروناریدین، آکریدین بر پایه مانیخ است که سال‌ها به عنوان درمان ضدمالاریا مورد مطالعه قرار گرفته است و در چین به صورت تک‌دارویی به کار رفته است. امروزه در ترکیب با آرتسونات به عنوان Pyramax موجود است. پیروناریدین جذب خوراکی خوب دارد و جذب آن تحت تأثیر غذا نیست. نیمه عمر آن حدود ۸ روز می‌باشد که حذف آن عمدتاً کلیوی است. آرتسونات - پیروناریدین معمولاً برضد مالاریای ویواکس و فالسیپاروم تأثیر بسیار خوبی دارد اگرچه گزارشات اخیر حاکی از تأثیر کمتر آن در کامبوج است. این دارو به خوبی تحمل می‌شود. عوارض جانبی آن شامل ائوزینوفیلی و ترانس آمینیت است. توصیه معمول در استفاده از آرتسونات - پیروناریدین در درمان مالاریا، ارزیابی بیشتر از تأثیر دارو در کودکان و سمیت بالقوه کبدی آن است.

آمیبیاز

آمیبیاز به عفونت با *Entamoeba histolytica* اطلاق می‌شود. E. histolytica می‌تواند موجب عفونت بدون علامت روده‌ای، کولیت خفیف تا متوسط، عفونت شدید روده‌ای (اسهال خونی)، آمبوما، آبسه کبدی و سایر عفونت‌های خارج روده‌ای گردد. انتخاب دارو برای آمیبیاز بستگی به تظاهرات بالینی دارد (جدول ۵-۵۲).

درمان اشکال اختصاصی آمیبیاز

۱) عفونت بدون علامت روده‌ای - در مناطق اندمیک، ناقلین بدون علامت درمان نمی‌شوند، اما در مناطق غیراندمیک، آنها با یک آمیب‌کش روده‌ای تحت درمان قرار می‌گیرند. نیازی به آمیب‌کش بافتی نخواهد بود. آمیب‌کش‌های روده‌ای استاندارد عبارتند از دیلوکسانید فوروات، یدوکینول و پارومومایسین. هر کدام از آنها با یک دوره درمان می‌توانند ۹۰-۸۰٪ از بیماران ناقل را درمان کنند. درمان با یک آمیب‌کش روده‌ای در تمامی انواع آمیبیاز الزامی است.

۲) کولیت آمیبی - مترونیدازول به علاوه یک آمیب‌کش روده‌ای، درمان انتخابی برای کولیت آمیبی و اسهال خونی است. تتراسیکلین‌ها و اریترومایسین داروهای جایگزین برای درمان کولیت متوسط هستند، اما علیه بیماری خارج روده‌ای اثری ندارند. دهیدرواِمتین یا امتین نیز می‌توانند تجویز شوند، اما این داروها به دلیل عوارض جانبی، بهتر است مصرف نشوند.

۳) عفونت‌های خارج روده‌ای - درمان انتخابی شامل مترونیدازول به علاوه یک آمیب‌کش روده‌ای است. یک دوره ۱۰ روزه مترونیدازول بیش از ۹۵٪ آبسه‌های کبدی بدون عارضه را علاج می‌نماید. در موارد غیرمعمولی که درمان ابتدایی با مترونیدازول موفق نبوده است، آسپیراسیون آبسه و افزودن کلروکین به یک دوره مجدد مترونیدازول باید در نظر گرفته شود. دی‌هیدرواِمتین و امتین داروهای سمی جایگزینی می‌باشند.

جدول ۵-۵۲. درمان آمیبیاز. برخی از فرآورده‌ها در ایالات متحده موجود نیستند.[۱]

وضعیت بالینی	داروهای انتخابی و دوز بزرگسالان	داروهای جایگزین و دوز بزرگسالان
عفونت بدون علامت روده‌ای	داروی روده‌ای: دیلوکسانید فوروات[۲]، ۵۰۰mg سه بار در روز برای ۱۰ روز یا یدوکینول، ۶۵۰mg سه بار در روز برای ۲۱ روز یا پارومومایسین، ۱۰mg/kg سه بار در روز برای ۷ روز	
عفونت خفیف تا متوسط روده‌ای	مترونیدازول، ۷۵۰mg سه بار در روز (یا ۵۰۰mg وریدی هر ۶ ساعت) برای ۱۰ روز یا تینیدازول، 2g گرم روزانه برای ۳ روز به علاوه داروی روده‌ای (مطابق بالا)	داروی روده‌ای (مطابق بالا) به علاوه هر یک از دو مورد زیر: تتراسیکلین، ۲۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز برای ۱۰ روز یا اریترومایسین، ۵۰۰ میلی‌گرم چهار بار در روز برای ۱۰ روز
عفونت شدید روده‌ای	مترونیدازول، ۷۵۰mg سه بار در روز (یا ۵۰۰mg وریدی هر ۶ ساعت) برای ۱۰ روز یا تینیدازول، 2g روزانه برای ۳ روز به علاوه داروی روده‌ای (مطابق بالا)	داروی روده‌ای (مطابق بالا) به علاوه هر یک از موارد زیر: تتراسیکلین ۲۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز برای ۱۰ روز یا دهیدروامتین[۲] یا امتین[۲]،1mg/kg زیرجلدی یا عضلانی برای ۵-۳ روز
آبسه کبدی، آمبوما و سایر بیماری‌های خارج روده‌ای	مترونیدازول، ۷۵۰mg سه بار در روز (یا ۵۰۰mg وریدی هر ۶ ساعت) برای ۱۰ روز یا تینیدازول، 2g روزانه برای ۵ روز به علاوه داروی روده‌ای (مطابق بالا)	دهیدروامتین[۲] یا امتین[۲]، 1mg/kg زیرجلدی یا عضلانی برای ۱۰-۸ روز و به دنبال آن (تنها برای آبسه کبدی) کلروکین، ۵۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز برای ۲ روز و سپس ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه برای ۲۱ روز به علاوه داروی روده‌ای (مطابق بالا)

۱) شیوه‌ی مصرف خوراکی است، مگر راه دیگری ذکر شده باشد. برای جزئیات بیشتر به متن مراجعه کنید.

۲) در ایالات متحده در دسترس نیست.

مترونیدازول و تینیدازول

مترونیدازول، یک نیتروایمیدازول (شکل ۳-۵۲) و داروی انتخابی برای درمان آمیبیاز خارج روده‌ای است. این دارو تروفوزوئیت‌ها (ولی نه کیست‌های *E histolytica*) را نابود می‌کند و به طور مؤثر موجب ریشه‌کنی عفونت‌ها در بافت‌های روده‌ای و خارج روده‌ای می‌گردد. تینیدازول (یک نیتروایمیدازول وابسته) به نظر می‌رسد که فعالیت مشابه و سمیت بهتری نسبت به مترونیدازول داشته باشد. رژیم دوزدهی این دارو ساده‌تر است و برای مواردی که در ذیل آمده است، قابل مصرف می‌باشد.

فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل

مترونیدازول و تینیدازول خوراکی به خوبی جذب شده و به وسیله انتشار ساده به تمامی بافت‌ها نفوذ می‌کنند. غلظت‌های داخل سلولی به سرعت به غلظت‌های خارج سلولی می‌رسند. حداکثر غلظت سرمی در عرض ۱ تا ۳ ساعت حاصل می‌شود. اتصال

پروتئینی اندک بوده (بین ۲۰-۱۰٪) و نیمه عمر داروی تغییرنیافته ۷/۵ ساعت (برای مترونیدازول) و ۱۴-۱۲ ساعت (برای تینیدازول) است. مترونیدازول و متابولیت‌های آن عمدتاً از راه ادرار دفع می‌شوند. کلیرانس پلاسمایی مترونیدازول در بیماران مبتلا به اختلال کارکرد کبدی کاهش می‌یابد. گروه نیترو در مترونیدازول در باکتری‌های بی‌هوازی و تک‌یاخته‌های حساس احیا می‌گردد. به نظر می‌رسد فراورده‌های احیا شده واکنش دهنده، مسئول فعالیت باکتریایی و ضدتک‌یاخته باشند. تصور می‌شود مکانیسم اثر تینیدازول نیز مشابه باشد.

مصارف بالینی

۱) آمیبیاز - مترونیدازول (یا تینیدازول) داروی انتخابی برای درمان تمامی عفونت‌های بافتی *E histolytica* می‌باشد. تأثیر آن بر انگل‌های داخل روده‌ای قابل اعتماد نبوده و لذا برای اطمینان از حذف عفونت باید به همراه یک آمیب‌کش روده‌ای به کار رود.

۲) ژیاردیاز - مترونیدازول درمان انتخابی برای ژیاردیاز است. دوز مورد نیاز برای ژیاردیاز بسیار کمتر از آمیبیاز بوده و لذا بهتر تحمل می‌شود. کارآیی آن پس از یک دوره درمانی، در حدود ۹۰٪ است. تینیدازول نیز حداقل به همان میزان مؤثر می‌باشد و می‌تواند به صورت تک‌دوز استفاده شود.

۳) تریکومونیاز - مترونیدازول درمان انتخابی است. تک دوز ۲ گرمی مؤثر است. ارگانیسم‌های مقاوم به مترونیدازول ممکن است موجب شکست درمان شوند. تینیدازول ممکن است در برخی از این عفونت‌های مقاوم مؤثر باشد.

عوارض جانبی و احتیاط‌ها

تهوع، سردرد، خشکی دهان با احساس طعم فلزی شایع هستند. عوارض جانبی ناشایع عبارتند از استفراغ، اسهال، بی‌خوابی، ضعف، سرگیجه، برفک دهان، بثورات جلدی، سوزش ادرار، ادرار تیره، گزگز انتهاها، انسفالوپاتی و نوتروپنی. مصرف دارو با غذا موجب کاهش عوارض گوارشی می‌شود. پانکراتیت و عوارض شدید CNS (آتاکسی، انسفالوپاتی، تشنج) نادر هستند. مترونیدازول یک اثر شبه دی‌سولفیرام دارد و لذا اگر در طی درمان، الکل مصرف شود، تهوع و استفراغ روی می‌دهد. در بیماران دچار بیماری دستگاه عصبی مرکزی، باید دارو را با احتیاط تجویز نمود. انفوزیون وریدی به ندرت موجب تشنج یا نوروپاتی محیطی می‌گردد. دوز دارو باید در نارسایی کلیوی یا کبدی شدید، تعدیل شود. الگوی عوارض جانبی تینیدازول مشابه است، اما به نظر می‌رسد که این دارو تا حدی بهتر از مترونیدازول تحمل می‌شود.

گزارش شده که مترونیدازول موجب تشدید اثر ضدانعقادهای کومارینی می‌گردد. فنوباربیتال و فنی‌توئین ممکن است موجب تسریع در حذف دارو شوند، در حالی که سایمتیدین ممکن است کلیرانس پلاسمایی را کاهش دهد. مسمومیت با لیتیم ممکن است در صورت تجویز همزمان مترونیدازول روی دهد. مترونیدازول و متابولیت‌های آن در باکتری‌ها جهش‌زا و در موش موجب تشکیل تومور شده است. داده‌های مربوط به تراتوژن بودن مترونیدازول متناقض هستند. لذا بهتر است از تجویز مترونیدازول در زنان باردار و شیرده پرهیز شود، هر چند ارتباط ناهنجاری‌های جنینی با مصرف مترونیدازول در انسان به اثبات نرسیده است.

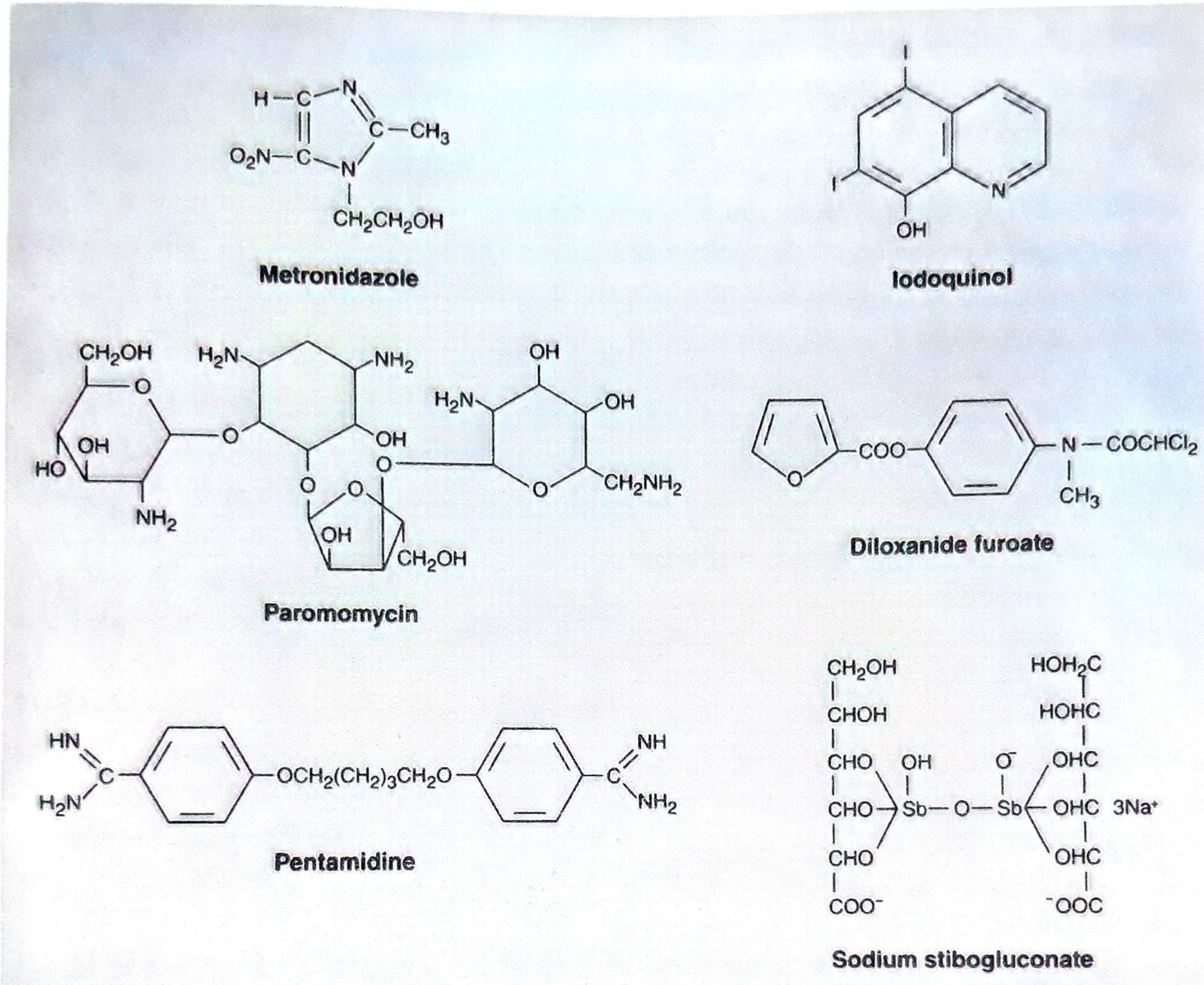
یدوکینول

یدوکینول (دی‌یدوهیدروکسی‌کین) یک هیدروکسی کینولین هالوژنه است. این دارو یک آمیب‌کش روده‌ای است. ویژگی‌های فارماکوکینتیک آن به درستی شناسایی نشده است؛ اما ۹۰٪ از دارو جذب نشده و از راه مدفوع دفع می‌شود. بقیه آن وارد گردش خون شده، نیمه عمر ۱۴-۱۱ ساعت دارد و از راه ادرار به صورت گلوکورونید دفع می‌شود. این دارو علیه ارگانیسم‌های داخل روده‌ای مؤثر بوده، اما تأثیری بر تروفوزوئیت‌ها ندارد.

عوارض جانبی ناشایع عبارتند از: اسهال (که معمولاً پس از چند روز قطع می‌شود)، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، درد شکمی، سردرد، بثورات جلدی و خارش. برخی از هیدروکسی کینولین‌های هالوژنه می‌توانند با دوزهایی بالاتر از مقادیر توصیه شده و در درازمدت، باعث سمیت شدید عصبی شوند. به نظر نمی‌رسد یدوکینول موجب چنین عارضه‌ای (در دوزهای توصیه شده) گردد و نباید هرگز بیش از مقادیر توصیه شده (جدول ۵-۵۲) تجویز شود. برای کاهش عوارض گوارشی، یدوکینول باید همراه غذا مصرف شود. این دارو در بیماران دچار نوروپاتی عصب بینایی، بیماری کلیوی یا تیروئیدی، یا بیماری غیرآمیبی کبدی، باید با احتیاط تجویز گردد. در صورت بروز اسهال پایدار یا نشانه‌های مسمومیت با ید (درماتیت، کهیر، خارش، تب) یا اسهال پایا، باید مصرف دارو متوقف شود. مصرف این دارو در موارد عدم تحمل به ید ممنوع است.

دیلوکسانید فوروآت

دیلوکسانید فوروآت یک مشتق دی‌کلرواستامید است که علیه آمیب‌های روده‌ای مؤثر می‌باشد، اما تأثیری بر تروفوزوئیت‌های بافتی ندارد. در روده، دارو به دیلوکسانید و اسید فوروئیک تجزیه می‌شود؛ در حدود ۹۰٪ از دیلوکسانید به سرعت جذب شده و سپس کونژوگه می‌شود تا با تشکیل فرم گلوکورونید، به سرعت از راه ادرار دفع شود. دیلوکسانید جذب نشده، قسمت فعال ضدآمیبی دارو



شکل ۳-۵۲. فرمول ساختمانی دیگر داروهای ضدتک‌یاخته.

است. دیلوکسانید فوروآت به صورت تجاری در ایالات متحده موجود نیست، اما می‌توان آن را از برخی داروهای ترکیبی به دست آورد. دیلوکسانید فوروآت عوارض جانبی خطرناکی ندارد. نفخ شکم شایع بوده ولی تهوع و کرامپ‌های شکمی ناشایع هستند. بثورات جلدی به ندرت روی می‌دهند. مصرف این دارو در بارداری توصیه نمی‌شود.

پارومومایسین سولفات

پارومومایسین سولفات (فصل ۴۵) یک آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی است که به میزان قابل توجهی از دستگاه گوارش جذب نمی‌شود. از این دارو تنها برای حذف آمیب‌های روده‌ای استفاده شده و تأثیری بر ارگانیسم‌های خارج روده‌ای ندارد. مقدار ناچیز جذب شده، بدون تغییر، به آهستگی و عمدتاً توسط پالایش گلومرولی دفع می‌شود. با این حال، دارو ممکن است در نارسایی کلیوی تجمع یافته و موجب سمیت کلیوی شود. به نظر می‌رسد پارومومایسین کارآیی مشابه و عوارض جانبی کمتری نسبت به سایر داروها دارد. در یک مطالعه جدید، این دارو نسبت به دیلوکسانید فوروات در پاکسازی عفونت‌های بدون علامت بهتر بوده است. از آنجا که دسترسی به این دارو سهل است، می‌توان پارومومایسین را در ایالات متحده، آمیب‌کش روده‌ای انتخابی محسوب کرد. عوارض جانبی عبارتند از: ناراحتی شکمی و اسهال. امروزه پارومومایسین تزریقی برای درمان لشمانیاز احشایی به کار می‌رود.

امتین و دهیدروامتین

امتین، یک آلکالوئید مشتق از ایپکاک و هیدروامتین، یک آنالوگ صناعی، علیه تروفوزوئیت‌های بافتی *E histolytica* مؤثر هستند، اما به دلیل نگرانی‌های بسیاری که درباره سمیت آنها وجود دارد،

استفاده از آنها به موارد نامتعارفی محدود می‌شود که در آنها، آمیبیاز شدید نیازمند درمان مؤثر بوده و مترونیدازول قابل تجویز نباشد. دهیدروامتین بر امتین ترجیح داده می‌شود، زیرا عواض آن تا حدی کمتر است. این داروها را در درمان اسهال خونی آمیبی باید با حداقل زمان لازم برای رفع علایم شدید (معمولاً ۵-۳ روز) تجویز نمود. امتین و دهیدروامتین باید به صورت زیرجلدی (راه ترجیحی) یا عضلانی و زیر نظر پزشک تجویز شوند. هنگامی که داروها برای ۵-۳ روز مصرف می‌شوند، عوارض جانبی عموماً خفیف هستند، اما با ادامه درمان افزایش می‌یابند. این عوارض عبارتند از: درد، حساسیت به لمس و آبسه‌های استریل در محل تزریق، اسهال تهوع، استفراغ، ضعف عضلانی، احساس ناراحتی و تغییرات خفیف در الکتروکاردیوگرام. عوارض خطرناک عبارتند از آریتمی‌های قلبی، نارسایی قلب و افت فشارخون.

سایر داروهای تک‌یاخته

داروهایی که برای درمان تریپانوزومیاز آفریقایی به کار می‌روند، در جدول ۶-۵۲ و داروهایی که برای سایر عفونت‌های تک‌یاخته به کار می‌روند، در جدول ۷-۵۲ ذکر شده‌اند. داروهای مهمی که در این فصل و دیگر فصل‌ها مورد بحث قرار نگرفته‌اند، در اینجا آورده می‌شوند.

پنتامیدین

پنتامیدین علیه تک‌یاخته‌های تریپانوزوماتید و *P. jiroveci* مؤثر است، اما سمیت قابل توجهی دارد.

شیمی و فارماکوکینتیک

پنتامیدین یک دی‌آمیدین آروماتیک است (شکل ۳-۵۲) که به صورت ملح ایزتیونات عرضه می‌شود. پنتامیدین تنها به صورت تزریقی در دسترس است. این دارو به سرعت از گردش خون پاک می‌شود، نیمه عمر اولیه آن در حدود ۶ ساعت می‌باشد، اما اتصال بافتی بالایی دارد. لذا پنتامیدین تجمع یافته و دفع آن بسیار به آهستگی صورت می‌گیرد؛ نیمه عمر دفعی نهایی آن در حدود ۱۲ روز است. تنها میزان ناچیزی از پنتامیدین به دستگاه عصبی مرکزی راه می‌یابد، لذا علیه تریپانوزومیاز آفریقایی CNS مؤثر نیست. همچنین پنتامیدین می‌تواند به صورت استنشاقی برای پیشگیری از پنومویسیستوز به کار رود. به نظر می‌رسد جذب سیستمیک آن پس از استفاده استنشاقی، ناچیز باشد. مکانیسم اثر آن ناشناخته است.

مصارف بالینی

۱) پنوموسیستوز – پنتامیدین یک داروی جایگزین مناسب برای درمان بیماری ریوی و خارج ریوی ناشی از *P. jiroveci* می‌باشد. تأثیر این دارو تا حدی کمتر از تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول بوده، عوارض آن بیشتر است. دوز استاندارد آن 3mg/kg روزانه برای ۲۱ روز به صورت وریدی است. عوارض جانبی مهم شایع بوده و با توجه به رژیم‌های درمانی متعددی که امروزه برای *P. jiroveci* در دسترس است، پنتامیدین در مواردی به کار گرفته می‌شود که بیماری شدید با سایر داروها درمان نشود، یا بیمار قادر به تحمل دیگر داروها نباشد.

پنتامیدین به عنوان دارویی جایگزین برای پیشگیری اولیه یا ثانویه علیه پنوموسیستوز در افراد مبتلا به ضعف ایمنی، از جمله بیماران به ایدز پیشرفته نیز به کار می‌رود. به این منظور، به صورت یک آئروسل استنشاقی (۳۰۰mg در ماه) تجویز می‌شود. این دارو از این راه به خوبی تحمل می‌شود؛ کارآیی آن خوب است، اما از اثر تری‌متوپریم – سولفامتوکسازول روزانه کمتر می‌باشد.

۲) تریپانوزومیاز آفریقایی (بیماری خواب) – پنتامیدین از سال ۱۹۴۰ در درمان مرحله خونی – لنفی اولیه بیماری ایجاد شده به وسیله *Typanosoma brucei gambiense* (بیماری خواب غرب آفریقا)، مورد استفاده قرار گرفته است. کارآیی پنتامین در درمان بیماری خواب شرق آسیا، کمتر از سورامین است. پنتامیدین نباید برای درمان مراحل انتهایی تریپانوزومیاز با درگیری CNS به کار رود. رژیم‌های دوزبندی مختلفی ارائه شده‌اند که عموماً شامل 2-4mg/kg روزانه یا یک روز در میان و میزان تام ۱۵-۱۰ دوز می‌باشند. پنتامیدین برای پیشگیری دارویی علیه تریپانوزومیاز آفریقایی با دوز 4mg/kg هر ۶-۳ ماه مصرف می‌شود.

۳) لیشمانیاز – پنتامیدین جایگزینی برای سدیم استیبوگلوکونات در درمان لیشمانیاز احشایی است. این دارو در درمان برخی موارد مقاوم به ترکیبات آنتیموان مؤثر بوده است. میزان موردنیاز 2-4mg/kg روزانه یا یک روز در میان از راه عضلانی تا حداکثر ۱۵ دوز است که ممکن است یک دوره دیگر درمان لازم باشد. نشان داده شده که پنتامیدین علیه لیشمانیاز جلدی نیز مؤثر است، اما برای این هدف به صورت معمول استفاده نشده است.

عوارض جانبی و احتیاط‌ها

پنتامیدین یک داروی به شدت سمی است و عوارض جانبی تقریباً در ۵۰٪ از بیماران تحت درمان با 4mg/kg روزانه مشاهده می‌شوند. تجویز داخل وریدی سریع می‌تواند منجر به افت شدید فشارخون، تاکیکاردی، سرگیجه و تنگی نفس گردد؛ لذا دارو باید به

جدول ۶-۵۲. درمان تریپانوزومیاز آفریقایی

بیماری	مرحله	داروهای خط اول	داروهای جایگزین
آفریقای غربی	اولیه	پنتامیدین	سورامین، افلورنیتین
	درگیری CNS	افلورنیتین	ملارسوپرول[1]، افلورنیتین - نیفورتیموکس[1]
آفریقای شرقی	اولیه	سورامین[1]	پنتامیدین
	درگیری CNS	ملارسوپرول[1]	

۱) در ایالات متحده موجود است.

آهستگی (در عرض ۲ ساعت) تجویز شده و بیمار دراز کشیده و به دقت زیرنظر باشد. در تجویز عضلانی، درد در محل تزریق شایع بوده و آبسه‌های استریل ممکن است تشکیل شوند.

سمیت لوزالمعده شایع است. هیپوگلیسمی به دلیل آزادسازی نامناسب انسولین غالباً در ۷-۵ روز پس از آغاز درمان روی داده می‌تواند برای چند روز تا چند هفته ادامه یابد؛ به دنبال آن ممکن است هیپرگلیسمی روی دهد. نارسایی برگشت‌پذیر کلیوی شایع است. سایر عوارض جانبی، عبارتند از بثورات، احساس طعم فلزی، تب، علایم گوارشی، آزمون‌های کبدی غیرطبیعی، پانکراتیت حاد، هیپوکلسمی، ترومبوسیتوپنی، توهمات و آریتمی‌های قلبی. پنتامیدین استنشاقی عموماً به خوبی تحمل می‌شود ولی می‌تواند موجب سرفه، تنگی نفس و انقباض برونش‌ها گردد.

سدیم استیبوگلوکونات

ترکیبات پنج ظرفیتی آنتیموان، از جمله سدیم استیبوگلوکونات (پنتوستام؛ شکل ۳-۵۲) و مگلومین آنتیمونات، (به جز در قسمت‌هایی از هند، که تأثیر این داروها به شدت کاهش یافته)، به عنوان خط اول درمان لشمانیاز جلدی و احشایی در نظر گرفته می‌شوند. این داروها پس از تجویز وریدی (راه ارجح) یا عضلانی، به خوبی جذب شده و در دو مرحله دفع می‌شوند: نیمه عمر ابتدایی، کوتاه (در حدود ۲ ساعت) و نیمه عمر نهایی طولانی‌تر (بیش از ۲۴ ساعت) است. میزان مورد نیاز ۲۰mg/kg روزانه به صورت یک بار در روز از راه وریدی یا عضلانی بوده که در لشمانیاز جلدی برای ۲۰ روز و در لشمانیاز احشایی و جلدی - مخاطی برای ۲۸ روز داده می‌شود.

مکانیسم اثر ترکیبات آنتیموان ناشناخته است. کارآیی آنها علیه گونه‌های مختلف، متفاوت بوده که ممکن است ناشی از مقاومت‌های منطقه‌ای به دارو باشد. میزان بهبود عموماً بسیار رضایت‌بخش است، اما مقاومت به سدیم استیبوگلوکونات در برخی مناطق اندمیک (به ویژه هند) در حال افزایش است. توصیه می‌شود در این مناطق از دیگر داروها، مانند آمفوتریسین یا میلتفوزین استفاده شود.

عوارض جانبی در ابتدای درمان محدود بوده، اما سمیت استیبوگلوکونات در ادامه افزایش می‌یابد. شایع‌ترین آنها عبارتند از علایم گوارشی، تب، سردرد، میالژی، آرترالژی و بثورات. تزریقات عضلانی می‌تواند بسیار دردناک باشد و منجر به تشکیل آبسه‌های استریل گردد. تغییرات الکتروکاردیوگرام ممکن است مشاهده شوند که تغییر در موج T و طولانی شدن QTشایع هستند. این تغییرات عموماً برگشت‌پذیر بوده، اما ادامه درمان می‌تواند موجب آریتمی‌های خطرناک شود. بنابراین، در طی درمان باید الکتروکاردیوگرام زیر نظر باشد. کم‌خونی همولیتیک و عوارض جدی کبدی، کلیوی و قلبی، نادر هستند.

نیتازوکسانید

نیتازوکسانید یک پیش‌داروی نیتروتیازولیل سالیسیلامید است. این دارو اخیراً در ایالات متحده جهت استفاده در کودکان علیه *ژیاردیالامبلیا و کریپتوسپوریدیوم پارووم* تأیید شده است. دارو به سرعت جذب شده و به تیزوکسانید و کنژوگه‌های تیزوکسانید تبدیل می‌شود. این متابولیت‌ها متعاقباً از طریق ادرار و مدفوع دفع می‌شوند. متابولیت فعال دارو (تیزوکسانید) مسیر پیروات - فرودوکسین اکسیدوردوکتاز را مهار می‌کند. به نظر می‌رسد که نیتازوکسانید دارای فعالیت علیه سویه‌های تک‌یاخته مقاوم به مترونیدازول است و به خوبی تحمل می‌شود. برخلاف مترونیدازول، این دارو و متابولیت‌های آن ظاهراً فاقد آثار موتاژن می‌باشند. ارگانیسم‌های دیگری که ممکن است به نیتازوکسانید حساس باشند عبارتند از *E. هیستولیتیکا، H. پیلوری، A. لومبریکوئیدس، چندین کرم نواری و فاسیولا هپاتیکا*. دوز پیشنهادی برای بالغین ۵۰۰mg دو بار در روز برای ۳ روز می‌باشد.

سایر داروهای مورد مصرف در تریپانوزومیاز و لیشمانیازیس

سایر داروهای در دسترس برای تمامی اشکال تریپانوزومیاز، از نظر کارآیی، ایمنی یا هر دو، چندان مطلوب نمی‌باشند. در دسترس بودن این درمان‌ها نیز یک موضوع نگران کننده است، زیرا به طور عمده از طریق اهدایی و تولید غیرانتفاعی توسط شرکت‌های دارویی در دسترس قرار می‌گیرند. سه داروی جدید برای لیشمانیوز احشایی عبارتند از آمفوتریسین لیپوزومی، میلتفوزین و پارومومایسین. استفاده‌ی ترکیبی از این داروها، نتایج امیدوارکننده‌ای داشته است.

جدول ۷-۵۲. درمان سایر عفونت‌های تک‌یاخته. برخی فرآورده‌ها در ایالات متحده موجود نیستند.[1]

ارگانیسم یا وضعیت بالینی	داروهای انتخابی[2]	داروهای جایگزین
گونه‌های بابزیا	کلیندامایسین، ۶۰۰mg سه بار در روز برای ۷ روز به علاوه کینین، ۶۵۰mg برای ۷ روز	آتوواکون یا آزیترومایسین
بالانتیدیوم کولی	تتراسیکلین، ۵۰۰mg چهار بار در روز برای ۱۰ روز	مترونیدازول، ۷۵۰mg سه بار در روز برای ۵ روز
گونه‌های کریپتوسپوریدیوم	پارومومایسین، ۷۵۰mg–۵۰۰ سه یا چهار بار در روز برای ۱۰ روز	آزیترومایسین، ۵۰۰mg در روز برای ۲۱ روز
سیکلوسپوراکایتاننسیس	تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، یک قرص با قدرت دوبرابر چهار بار در روز برای ۱۴-۷ روز	
دی‌انتامبا فراژیلیس	یدوکینول، ۶۵۰mg سه بار در روز برای ۲۰ روز	تتراسیکلین، ۵۰۰mg چهار بار در روز برای ۱۰ روز یا پارومومایسین ۵۰۰mg سه بار در روز برای ۷ روز
ژیاردیا لامبلیا	مترونیدازول، ۲۵۰mg سه بار در روز برای ۵ روز یا تینیدازول ۲g یکبار	فورازولیدون، ۱۰۰mg چهار بار در روز برای ۷ روز یا آلبندازول، ۴۰۰mg در روز برای ۵ روز
ایزوسپورا بلی	تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، یک قرص با قدرت دوبرابر چهار بار در روز برای ۱۰ روز و سپس دو بار در روز برای ۲۱ روز	پیریمتامین، ۷۵mg در روز برای ۱۴ روز به علاوه اسیدفولینیک، ۱۰mg در روز برای ۱۴ روز
میکروسپوریدیا	آلبندازول، ۴۰۰mg دوبار در روز برای ۳۰-۲۰ روز	
لیشمانیاز[3] *لیشمانیاز احشایی* *(L donovani, L chagasi, L infantum)* *یا مخاطی* *(L braziliensis)*	سدیم استیبوگلوکونات، ۲۰mg/kg روزانه وریدی یا عضلانی برای ۲۸ روز یا آمفوتریسین (ترکیبات لیپوزومی ارجح است (۳mg/kg/d در روز ۵-۱، ۱۴ و ۲۱))؛ سایر رژیم‌های گوناگون شامل تک دوز است یا میلتفوسین، ۲/۵mg/kg در روز به مدت ۲۸ روز یا پارومومایسین، mg/kg به مدت ۲۱ روز	مگلومین آنتی‌مونات یا پنتامیدین، ۴mg/kg-۲ تزریق داخل عضلانی روزانه یا یک روز در میان تا ۱۵ دوز یا ترکیب داروهای فهرست شده
لیشمانیاز جلدی *(L major, L tropica, L Mexicana, L braziliensis*	سدیم استیبوگلوکونات، ۲۰mg/kg روزانه وریدی یا عضلانی برای ۲۰ روز	مگلومین آنتی‌مونات یا میلتفوسین یا درمان‌های موضعی یا داخل ضایعه‌ای
پنوموسیستیس کارینی[3]، *P jiroveci*	تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول، ۲۰mg-۱۵ از جزء تری‌متوپریم بر کیلوگرم روزانه وریدی، یا دو قرص با قدرت دو برابر هر ۸ ساعت برای ۲۱ روز	پنتامیدین یا تری‌متوپریم - داپسون یا کلیندامایسین به علاوه پریماکین یا آتوواکون
توکسوپلاسما گوندی (حاد، مادرزادی، بیمار دچار ضعف ایمنی)	پیریمتامین به علاوه کلیندامایسین به علاوه اسیدفولینیک	پیریمتامین به علاوه سولفادیازین به علاوه اسیدفولینیک
توکسوپلاسما گوندی (بارداری)	اسپیرامایسین، ۳g روزانه تا زمان زایمان	

جدول ۷-۵۲. درمان سایر عفونت‌های تک‌یاخته. برخی فرآورده‌ها در ایالات متحده موجود نیستند.[1]

ارگانیسم یا وضعیت بالینی	داروهای انتخابی [2]	داروهای جایگزین
تریکوموناس واژینالیس	مترونیدازول، 2g یک بار یا 250mg سه بار در روز برای ۷ روز یا تینیدازول 2g یک بار در روز	
تریپانوزوما کروزی	نیفورتیموکس یا بنزنیدازول	

۱) جهت اطلاعات بیشتر به سرویس‌های دارویی بیماری انگلی مراجعه کنید

۲) دوزبندی نسبتاً ساده دارو ارائه شده است. راه تجویز دارو خوراکی است، مگر این که خلاف آن ذکر شده باشد. برای اطلاع از جزئیات بیشتر در خصوص سمیت، موارد احتیاط، و بحث در خصوص دوز داروهای نادر (که بسیاری از آنها به شدت سمی هستند) به متن مراجعه شود.

۳) توصیه‌های اختصاصی برای لیشمانیاز در مناطق مختلف، متفاوت است. رژیم‌های ترکیبی در حال افزایش هستند.

۴) P jiroveci (Carinii در حیوانات) در گذشته به دلیل حساسیت دارویی و مورفولوژی خاصش به عنوان یک تک‌یاخته تلقی می‌شد، اما مطالعات اخیر آن را جزئی از قارچ‌ها طبقه‌بندی کرده است.

سورامین

سورامین یک نفتیل‌آمین سولفاته است که در دهه ۱۹۲۰ معرفی شد. این دارو خط اول درمان برای تریپانوزومیاز آفریقایی در مرحله ابتدایی خونی - لنفی (به ویژه عفونت ناشی از *T brucei rhodesiense*) است، اما به دلیل عدم نفوذ به دستگاه عصبی مرکزی، علیه مراحل پیشرفته بیماری مؤثر نیست. سورامین در درمان مراحل اولیه تریپانوزومیاز آفریقایی غربی از پنتامیدین کمتر مؤثر است. مکانیسم اثر دارو ناشناخته است. این دارو به صورت داخل وریدی تجویز شده، فارماکوکینتیک پیچیده‌ای دارد و به شدت به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌شود. نیمه عمر ابتدایی آن کوتاه بوده، اما نیمه عمر دفعی انتهایی آن در حدود ۵۰ روز است. این دارو به آهستگی توسط کلیه‌ها دفع می‌شود.

سورامین پس از یک دوز آزمون ۲۰۰ میلی‌گرمی داخل وریدی تجویز می‌شود. دارو را می‌توان به میزان 1g در روزهای ۱، ۳، ۷، ۱۴ و ۲۱ تجویز نمود یا ۱ گرم در هفته به مدت ۵ هفته تجویز کرد. مصرف همزمان با پنتامیدین ممکن است کارآیی آن را افزایش دهد. همچنین سورامین می‌تواند برای پیشگیری از تریپانوزومیاز آفریقایی به کار رود. عوارض جانبی شایع هستند. واکنش‌های فوری می‌تواند شامل خستگی، تهوع، استفراغ و به ندرت، تشنج، شوک و مرگ باشد. واکنش‌های تأخیری عبارتند از تب، بثورات، سردرد، گزگز انتهاها، نوروپاتی‌ها، اختلالات کلیوی از جمله پروتئینوری، اسهال مزمن، کم خونی همولیتیک و آگرانولوسیتوز.

ملارسوپرول

ملارسوپرول یک ترکیب آرسنیکی سه‌ظرفیتی است که از سال ۱۹۴۹ خط اول درمان برای تریپانوزومیاز پیشرفته شرق آفریقا (همراه با درگیری CNS) و خط دوم درمان (پس از افلورنیتین) برای درمان مراحل پیشرفته تریپانوزومیاز غرب آفریقا محسوب می‌شود. این دارو پس از تجویز داخل وریدی، به سرعت دفع می‌شود ولی غلظت‌هایی از دارو در عرض ۴ روز در CNS تجمع می‌یابد. ملارسوپرول (در پروپیلن گلیکول) به صورت انفوزیون آهسته وریدی به میزان 3/6mg/kg روزانه برای ۴-۳ روز تجویز می‌شود و دوره درمان در فواصل یک هفته‌ای (در صورت نیاز) تکرار خواهد شد. یک رژیم جدید به صورت 2/2mg/kg روزانه برای ۱۰ روز دارای تأثیرگذاری و سمیت مشابه با انجام ۳ دوره درمان طی ۲۶ روز بوده است. ملارسوپرول به شدت سمی است. مصرف چنین داروی سمی تنها با توجه به وخامت تریپانوزومیاز پیشرفته و فقدان داروی جایگزین منطقی خواهد بود. عوارض جانبی فوری عبارتند از تب، استفراغ، درد شکمی و آرترالژی. مهم‌ترین سمیت آن، یک آنسفالوپاتی واکنشی است که عموماً در عرض هفته نخست درمان (در ۱۰-۵٪ از بیماران) ظاهر می‌شود و احتمالاً به دلیل تجزیه تریپانوزوم‌ها در CNS می‌باشد. تجویز همزمان این دارو با کورتیکوستروئیدها سبب کاهش احتمال انسفالوپاتی می‌گردد. عواقب شایع آنسفالوپاتی عبارتند از ادم مغزی، تشنج، کما و مرگ. سایر سمیت‌های جدی عبارتند از اختلالات کلیوی، اختلالات قلبی و واکنش‌های افزایش حساسیتی. به نظر می‌رسد که میزان شکست با ملارسوپرول اخیراً در قسمت‌هایی از آفریقا افزایش پیدا کرده است که این موضوع احتمال مقاومت دارویی را مطرح می‌نماید.

افلورنیتین

افلورنیتین (دی‌فلوئورومتیل اورنیتین) یک مهارکننده اورنیتین دکربوکسیلاز، و تنها داروی جدیدی است که در نیم قرن گذشته برای درمان تریپانوزومیاز آفریقایی معرفی شده است. این دارو امروزه خط اول درمان برای تریپانوزومیاز آفریقایی غربی پیشرفته محسوب می‌شود، اما بر بیماری شرق آفریقا تأثیری ندارد. افلورنیتین به صورت وریدی تجویز شده و سطوح خوبی از دارو در

CNS حاصل می‌شود. نیمه عمر دفعی آن در حدود ۳ ساعت است. دوز معمول ۱۰۰mg/kg هر ۶ ساعت برای ۱۴-۷ روز از راه وریدی است (۱۴ روز برای عفونت تازه تشخیص داده شده بهتر بوده است). به نظر می‌رسد که این دارو علیه *T brucei gambiense* به اندازه ملارسوپرول مؤثر باشد، اما تأثیر آن بر *T brucei rhodesiense* به دلیل بروز مقاومت، محدودتر است. استفاده‌ی همزمان از افلورتینین یک دوره‌ی ۱۰ روزه از نیفورتیموکس بر علیه تریپانوزومیاز غرب آفریقا، به اندازه‌ی رژیم ۱۴ روزه‌ی افلورنیتین تنها مؤثر است؛ این استفاده‌ی ترکیبی موجب ساده‌تر شدن و کوتاه‌تر شدن درمان می‌شود (تزریق هر ۱۲ ساعت به مدت ۷ روز). سمیت افلورنیتین قابل توجه بوده، اما بسیار کمتر از ملارسوپرول است. عوارض جانبی عبارتند از اسهال، استفراغ، کم‌خونی، ترومبوسیتوپنی، لکوپنی و تشنج. تمامی این عوارض برگشت‌پذیر هستند. در آینده با افزایش کاربرد افلورنیتین و توزیع بیشتر دارو در مناطق اندمیک، احتمالاً افلورنیتین به طور کامل جایگزین سورامین، پنتامیدین و ملارسوپرول برای درمان عفونت *T brucei gambiense* خواهد شد.

بنزنیدازول

بنزنیدازول یک نیتروایمیدازول خوراکی است که برای درمان تریپانوزومیاز آمریکایی (بیماری شاگاس) تجویز می‌شود؛ احتمالاً کارآیی و ایمنی این دارو بیش از نیفورتیموکس است. هیچ یک از این دو دارو به اندازه‌ی کافی قادر به حذف انگل‌ها و پیشگیری از پیشرفت بیماری نیستند؛ همچنین نمی‌توانند سندرم‌های مرتبط با شاگاس مزمن را درمان کنند. در یک کارآزمایی تصادفی اخیر، درمان کاردیومیوپاتی شاگاس با بنزنیدازول فواید بالینی نداشته است. دوز استاندارد ۵mg/kg/d است که به مدت ۶۰ روز، در ۲ یا ۳ دوز منقسم همراه با غذا مصرف می‌شود. عوارض مهم که عموماً برگشت‌پذیر هستند، عبارتند از: راش (در ۲۰ تا ۳۰٪ موارد) نوروپاتی محیطی، علایم گوارشی و سرکوب مغز استخوان.

نیفورتیموکس

نیفورتیموکس یک نیتروفوران است که داروی استاندارد در درمان بیماری شاگاس می‌باشد. استفاده‌ی ترکیبی از نیفورتیموکس و افلورنیتین جهت درمان تریپانوزومیازیس آفریقایی نیز به کار می‌رود. نیفورتیموکس پس از مصرف خوراکی، به خوبی جذب شده و نیمه عمر پلاسمایی آن در حدود ۳ ساعت است. میزان موردنیاز آن ۱۰-۸mg/kg/d به مدت ۹۰-۶۰ روز است که در سه دوز منقسم و همراه با غذا مصرف می‌شود. سمیت ناشی از نیفورتیموکس شایع است. عوارض جانبی عبارتند از تهوع، استفراغ، درد شکمی، تب، بثورات، سردرد، بی‌قراری، بی‌خوابی، نوروپاتی و تشنج. این عوارض عموماً برگشت‌پذیر بوده اما اغلب موجب می‌شوند که درمان پیش از تکمیل دوره استاندارد متوقف گردد.

آمفوتریسین

این داروی ضدقارچ مهم (فصل ۴۸) یک درمان جایگزین جهت لیشمانیازیس احشایی است، به خصوص در بخش‌هایی از هندوستان که مقاومت به سدیم استیبوگلوکونات زیاد است. آمفوتریسین لیپوزومی با دوز ۳mg/kg در روز از راه داخل وریدی در روزهای ۱ تا ۵، ۱۴ و ۲۱، کارآیی بسیار خوبی داشته است. سایر رژیم‌های درمانی که در هندوستان تأثیر درمانی خوبی داشتند شامل ۴ دوز ۵mg/kg در طی ۱۰-۴ روز و یک تک‌دوز ۱۵mg/kg می‌باشد. با درمان تک‌دوز، امولسیون لیپیدی آمفوتریسین تأثیر مشابه ترکیب لیپوزومی آن دارد. به نظر می‌رسد تأثیر آمفوتریسین در آفریقا کمتر باشد. آمفوتریسین غیرلیپوزومی (۱mg/kg از راه داخل وریدی یک روز در میان به مدت ۳۰ روز) سمیت بیشتر و هزینه بسیار کمتری داشته، مؤثر بوده و به طور گسترده در هند تجویز شده است. با این حال براساس یک کارآزمایی هندی، تأثیر تزریق تک‌دوز آمفوتریسین لیپوزومی کمتر از دوره‌ی استاندارد ۳۰ روزه‌ی آمفوتریسین نیست؛ اما باعث کاهش هزینه‌ها می‌شود. همچنین آمفوتریسین برای لیشمانیاز جلدی در برخی مناطق به کار رفته است. استفاده از آمفوتریسین، و به ویژه فرآورده‌های لیپوزومی آن، به دلیل مشکلاتی در زمینهٔ تجویز، هزینه و سمیت آن، در کشورهای در حال توسعه محدود است.

میلتفوزین

میلتفوزین یک آنالوگ آلکیل فسفوکولین و اولین داروی خوراکی مؤثر بر لیشمانیاز احشایی است. این دارو با دوز ۲/۵mg/kg در روز به مدت ۲۸ روز برای درمان لیشمانیاز احشایی در هند به کار رفته که نتایج بسیار خوبی داشته است. همچنین ثابت شده است، استفاده از این دارو در رژیمی شامل تک‌دوز آمفوتریسین لیپوزومی و متعاقباً ۷ تا ۱۴ روز میلتفوزین، مؤثر می‌باشد. به علاوه، یک دوره ۲۸ روزه میلتفوزین (۲/۵mg/kg در روز) برای درمان لیشمانیاز جلدی دنیای جدید به کار رفته است. استفراغ و اسهال شایعند اما عموماً کوتاه‌مدت می‌باشند. افزایش گذرای آنزیم‌های کبدی و مسمومیت کلیوی نیز مشاهده شده است. به علت اثرات تراتوژنیک باید از این دارو در حاملگی (یا در زنانی که ممکن است در عرض دو ماه آینده باردار شوند) اجتناب نمود. میلتفوزین جهت درمان لیشمانیازیس احشایی در هندوستان و برخی کشورهای دیگر تصویب شده است و با توجه به محدودیت‌های جدی داروهای دیگر (شامل تجویز تزریقی، سمیت و مقاومت) ممکن است به درمان انتخابی این بیماری تبدیل گردد. میلتفوزین در درمان لیشمانیاز

جلدی نیز نقش دارد، تأثیر این دارو در کودکان آمریکای جنوبی در این مورد از مگلومین آنتی‌موان کمتر نبوده است. مقاومت به میلتفوزین در آزمایشگاه مشاهده شده است.

پارومومایسین

پارومومایسین سولفات یک آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی است که پیش از این تنها برای درمان خوراکی عفونت‌های انگلی روده به کار می‌رفت. به تازگی این دارو برای درمان لیشمانیاز احشایی به کار رفته است. پارومومایسین نسبت به آمفوتریسین یا میلتفوزین بسیار ارزان‌تر است. یک مطالعه در هند، کارآیی بسیار خوب این دارو را برای این بیماری نشان داد؛ دارو از راه داخل عضلانی با دوز ۱۱mg/kg در روز به مدت ۲۱ روز به میزان ۹۵٪ مؤثر بوده است و از این نظر با آمفوتریسین قابل قیاس می‌باشد. هر چند، نتیجه یک کارآزمایی جدید نشان داد کارآیی این دارو در آفریقا کمتر است و میزان علاج پارومومایسین به میزان قابل توجهی کمتر از سدیم استیبوگلوکونات است. در مطالعات اولیه، پارومومایسین به خوبی تحمل شد؛ عوارض جانبی عبارتند از درد خفیف ناشی از تزریق، سمیت گوش در موارد نادر، افزایش برگشت‌پذیر آنزیم‌های کبدی (و عدم ایجاد سمیت کلیوی). استعمال موضعی پارومومایسین (به تنهایی یا همراه با جنتامایسین) تأثیر خوبی در درمان لیشمانیاز جلدی دارد.

ترکیبات دارویی مورد استفاده در لیشمانیاز احشایی

استفاده از ترکیب‌های دارویی به منظور افزایش کارآیی درمانی، کاستن از طول دوره‌ی درمان و کاهش مقاومت دارویی، حوزه‌ی تحقیقاتی فعالی است. در یک کارآزمایی جدید در هند، نشان داده شد که روش‌های زیر از لحاظ کارآیی قابل مقایسه با درمان استاندارد ۳۰ روزه (به صورت یک روز در میان) با آمفوتریسین هستند و از طرفی عوارض جانبی کمتری نیز دارند: ۱) تک دوز آمفوتریسین لیپوزومی به علاوه‌ی دوره‌ی ۷ روزه‌ی میلتفوزین، ۲) تک دوز آمفوتریسین لیپوزومی به علاوه‌ی دوره‌ی ۱۰ روزه‌ی پارومومایسین، یا ۳) دوره‌ی ۱۰ روزه‌ی میلتفوزین به علاوه‌ی پارومومایسین. در یک کارآزمایی که در شرق آفریقا انجام شد، دوره‌ی ۱۷ روزه‌ی استیبوگلوکونات سدیم و پارومومایسین، از لحاظ کارآیی با دوره‌ی استاندارد ۳۰ روزه با استیبوگلوکونات سدیم قابل قیاس بود.

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Artemether/lumefantrine	Coartem, Riamet
Artesunate	
Artesunate-pyronaridine	Pyramax
Atovaquone	Generic, Mepron
Atovaquone-proguanil	Malarone
Benznidazole	
Chloroquine	Generic, Aralen
Clindamycin	Generic, Cleocin
Doxycycline	Generic, Vibramycin
Eflornithine	Vaniqa, Ornidyl
Iodoquinol	Diquinol, Yodoxin
Mefloquine	Generic, Lariam
Melarsoprol*	Mel B
Metronidazole	Generic, Flagyl
Nifurtimox	
Nitazoxanide	Alinia
Paromomycin	Generic, Humatin
Pentamidine	Pentam 300, Pentacarinat, pentamidine isethionate, Nebupent (aerosol)
Primaquine	Generic
Pyrimethamine	Daraprim
Quinidine gluconate	Generic
Quinine	Generic
Sodium stibogluconate*	
Sulfadoxine-pyrimethamine	Fansidar
Suramin*	
Tinidazole	Generic, Tindamax

*Available in the USA only from the Drug Service, CDC, Atlanta, Georgia (phone: 404-639-3670; www.cdc.gov/laboratory/drugservice/).

منابع

General

Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG: Antiparasitic therapy. Mayo Clin Proc 2011;86:561.

Medical Letter: Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 2013;Supplement.

Malaria

Ashley EA et al: Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration (TRAC). Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. N Engl J Med 2014;371:411.

Baird KJ, Maguire JD, Price RN: Diagnosis and treatment of Plasmodium vivax malaria. Adv Parasitol 2012;80:203.

Boggild AK et al: Atovaquone-proguanil: Report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis (II). Am J Trop Med Hyg 2007;76:208.

Bukirwa H et al: Artesunate plus pyronaridine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. Cochrane Database Syst Rev 2014;(3):CD006404.

Dondorp AM et al: Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): An open-label, randomised trial. Lancet 2010;376:1647.

Efferth T, Kaina B: Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives. Crit Rev Toxicol 2010;40:405.

German PI, Aweeka FT: Clinical pharmacology of artemisinin-based combination therapies. Clin Pharmacokinet 2008;47:91.

Hill DR et al: Primaquine: Report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. Am J Trop Med Hyg 2006;75:402.

John GK et al: Primaquine radical cure of *Plasmodium vivax*: A critical review of the literature. Malar J 2012;11:280.

McGready R et al: Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: A population-based study. Lancet Infect Dis 2012;12:388.

Morris CA et al: Review of the clinical pharmacokinetics of artesunate and its active metabolite dihydroartemisinin following intravenous, intramuscular, oral or rectal administration. Malar J 2011;10:263.

Nadjm B, Behrens RH: Malaria: An update for physicians. Infect Dis Clin North Am 2012;26:243.

Nosten F et al: Antimalarial drugs in pregnancy: A review. Curr Drug Saf 2006;1:1.

Rehman K. et al: Haemolysis associated with the treatment of malaria with artemisinin derivatives: a systematic review of current evidence. Int J Infect Dis 2014;29:268.

Rosenthal PJ: Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. N Engl J Med 2008;358:1829.

Rosenthal PJ: The interplay between drug resistance and fitness in malaria parasites. Mol Microbiol 2013;89:1025.

Stepniewska K, White NJ: Pharmacokinetic determinants of the window of selection for antimalarial drug resistance. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1589.

Taylor WR, White NJ: Antimalarial drug toxicity: A review. Drug Saf 2004; 27:25.

Tilley L et al: Artemisinin Action and Resistance in *Plasmodium falciparum*. Trends Parasitol 2016 32:682.

White NJ: Cardiotoxicity of antimalarial drugs. Lancet Infect Dis 2007;7:549.

White NJ et al: Malaria. Lancet 2014;383:723.

Whitty CJ, Chiodini PL, Lalloo DG: Investigation and treatment of imported malaria in non-endemic countries. BMJ 2013;346:f2900.

World Health Organization: Guidelines for the treatment of malaria. Geneva. 2015. www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/.

Intestinal Protozoal Infections

Fox LM, Saravolatz LD: Nitazoxanide: A new thiazolide antiparasitic agent. Clin Infect Dis 2005;40:1173.

Granados CE et al: Drugs for treating giardiasis. Cochrane Database Syst Rev 2012;(12):CD007787.

Leitsch D: Drug resistance in the microaerophilic parasite *Giardia lamblia*. Curr Trop Med Rep 2015;2:128.

Marcos LA, Gotuzzo E: Intestinal protozoan infections in the immunocompromised host. Curr Opin Infect Dis 2013;26:295.

Pierce KK et al: Update on human infections caused by intestinal protozoa. Curr Opin Gastroenterol 2009;25:12.

Pritt BS, Clark DG: Amebiasis. Mayo Clin Proc 2008;83:1154.

Ross AG et al: Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. N Engl J Med 2013;368:1817.

Rossignol JF: *Cryptosporidium* and Giardia: Treatment options and prospects for new drugs. Exp Parasitol 2010;124:45.

Wright SG: Protozoan infections of the gastrointestinal tract. Infect Dis Clin North Am 2012;26:323.

Trypanosomiasis & Leishmaniasis

Aronson NE et al: A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous *Leishmania major* infection. PLoS Negl Trop Dis 2010;4:e628.

Ben Salah A et al: Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. N Engl J Med 2013;368:524.

Bern C: Chagas' disease. N Engl J Med 2015;373:456.

Bhattacharya SK et al: Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. J Infect Dis 2007;196:591.

Bisser S et al: Equivalence trial of melarsoprol and nifurtimox monotherapy and combination therapy for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. J Infect Dis 2007;195:322.

Brun R, Blum J: Human African trypanosomiasis. Infect Dis Clin North Am 2012;26:261.

Brun R et al: Human African trypanosomiasis. Lancet 2010;375:148.

Burza S et al: Five-year field results and long-term effectiveness of 20 mg/kg liposomal amphotericin B (Ambisome) for visceral leishmaniasis in Bihar, India. PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e2603.

Goto H, Lauletta Lindoso JA: Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Infect Dis Clin North Am 2012;26:293.

Hailu A et al: Geographical variation in the response of visceral leishmaniasis to paromomycin in East Africa: A multicentre, open-label, randomized trial. PLoS Negl Trop Dis 2010;4:e709.

Jackson Y et al: Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic Chagas disease. Clin Infect Dis 2010;51:e69.

Kennedy PG: Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). Lancet Neurol 2013;12:186.

Lescure FX et al: Chagas disease: Changes in knowledge and management. Lancet Infect Dis 2010;10:556.

Lutje V, Seixas J, Kennedy A: Chemotherapy for second-stage human African trypanosomiasis. Cochrane Database Syst Rev 2013;(6):CD006201.

Morillo CA et al: Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. N Engl J Med 2015;373:1295.

Murray HW: Leishmaniasis in the United States: Treatment in 2012. Am J Trop Med Hyg 2012;86:434.

Murray HW et al: Advances in leishmaniasis. Lancet 2005;366:1561.

Musa A et al: Sodium stibogluconate (SSG) & paromomycin combination compared to SSG for visceral leishmaniasis in East Africa: A randomised controlled trial. PLoS Negl Trop Dis 2012;6:e1674.

White NJ: Cardiotoxicity of antimalarial drugs. Lancet Infect Dis 2007;7:549.

White NJ et al: Malaria. Lancet 2014;383:723.

Whitty CJ, Chiodini PL, Lalloo DG: Investigation and treatment of imported malaria in non-endemic countries. BMJ 2013;346:f2900.

World Health Organization: Guidelines for the treatment of malaria. Geneva. 2015. www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/.

Priotto G et al: Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: A multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. Lancet 2009;374:56.

Rassi A Jr, Rassi A, Marcondes de Rezende J: American trypanosomiasis (Chagas disease). Infect Dis Clin North Am 2012;26:275.

Rassi A et al: Chagas disease. Lancet 2010;375:1388.

Rubiano LC et al: Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. J Infect Dis 2012;205:684.

Sosa N et al: Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. Am J Trop Med Hyg 2013;89:557.

Sundar S et al: Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: An open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet 2011;377:477.

Sundar S et al: Efficacy of miltefosine in the treatment of visceral leishmaniasis in India after a decade of use. Clin Infect Dis 2012;55:543.

Sundar S et al: Efficacy and safety of amphotericin B emulsion versus liposomal formulation in Indian patients with visceral leishmaniasis: a randomized, open-label study. PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e3169.

Sundar S, Singh A: Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. Ther Adv Infect Dis 2016;3:98.

Sundar S et al: Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. N Engl J Med 2010;362:504.

van Griensven J, Diro E: Visceral leishmaniasis. Infect Dis Clin North Am 2012;26:309.

van Griensven J et al: Combination therapy for visceral leishmaniasis. Lancet Infect Dis 2010;10:184.

Vélez I et al: Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2010;83:351.

پاسخ مطالعهٔ موردی

این کودک مبتلا به مالاریا فالسیپاروم حاد است؛ بی‌حالی و نتایج غیرطبیعی آزمایشگاهی او نشان دهندهٔ پیشرفت بیماری به سمت فرم شدید بیماری می‌باشد. این کودک باید بستری شده و فوراً تحت درمان با آرتسونات وریدی و در صورت عدم دسترسی به آن، تحت درمان با کینین یا کینیدین وریدی قرار گیرد. این بیمار باید از نزدیک از نظر پیشرفت به سمت فرم شدید مالاریا مخصوصاً از نظر عوارض عصبی، کلیوی یا ریوی تحت نظر قرار گیرد و در صورت درمان با کینین یا کینیدین از نظر سمیت احتمالی قلبی تحت نظر قرار گیرد.

فصل

۵۳

فارماکولوژی بالینی داروهای ضد کرم

Philip J. Rosenthal, MD

مطالعه‌ی موردی

در CT اسکن شکم یک مرد ۲۹ ساله اهل پرو به صورت اتفاقی یک کیست کبدی به اندازه ۱۰×۸×۸ سانتی‌متر مشاهده می‌شود. بیمار دو روز شکم درد و تب داشته است و ارزیابی بالینی و CT اسکن وی به نفع آپاندیسیت می‌باشد. یافته‌های بالینی بیمار به دنبال آپاندکتومی برطرف می‌شود. بیمار ۱۰ سال قبل از یک منطقه روستایی پرو به ایالات متحده مهاجرت کرده است و خانواده وی به تجارت پوست گوسفند مشغول بوده‌اند. پدر و خواهر بیمار به خاطر توده‌های شکمی تحت جراحی قرار گرفته‌اند اما از جزئیات این توده‌ها اطلاعاتی در دست نمی‌باشد. تشخیص‌های افتراقی شما کدامند؟ چه تشخیصی و چه درمانی را توصیه می‌کنید؟

Telegram:@khu_medical کانال تلگرام

■ شیمی درمانی عفونت‌های کرمی

کرم‌ها ارگانیسم‌های چندسلولی هستند که افراد بسیار زیادی را آلوده کرده‌اند و طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها را ایجاد می‌کنند. بیش از ۱ میلیارد نفر به نماتودهای روده‌ای و چندین میلیون نفر به نماتودهای فیلاریایی، فلوک‌ها و کرم‌های نواری آلوده هستند. داروهای متعددی که علیه اهداف مختلف عمل می‌کنند، برای درمان عفونت‌های کرمی در دسترس هستند. در بسیاری از موارد (به ویژه در کشورهای در حال توسعه)، هدف از درمان مهار عفونت است، یعنی حذف اکثر انگل‌ها برای کاهش علایم بالینی و کاهش انتقال عفونت. در سایر موارد، حذف کامل انگل‌ها هدف درمان است، اگرچه این هدف در مورد برخی عفونت‌های کرمی با چالش مواجه می‌شود، زیرا هم کارآیی داروها محدود بوده و هم عفونت مجدد پس از درمان در مناطق بومی شایع می‌باشد.

جدول ۱-۵۳، عفونت‌های کرمی عمده را فهرست می‌نماید و راهنمایی برای داروی انتخابی و داروهای جایگزین در مورد هر عفونت، ارائه می‌کند. در متنی که در پی می‌آید، این داروها به صورت الفبایی مرتب شده‌اند. به طور کلی، قبل از شروع درمان باید انگل‌ها شناسایی شوند.

آلبندازول[1]

آلبندازول - یک ضد کرم خوراکی با طیف وسیع - داروی انتخابی و پذیرفته شده در ایالات متحده برای درمان بیماری هیداتید و سیستی سرکوز است. همچنین این داروی مورد استفاده در درمان عفونت‌های کرم سنجاقی و کرم قلاب‌دار، آسکاریاز، تریکوریاز، استرونژیلوئیدیاز است.

فارماکولوژی پایه

آلبندازول یک بنزیمیدازول کاربامات است. آلبندازول پس از مصرف خوراکی، به طور متغیر جذب می‌شود (با غذای چرب بیشتر می‌شود) و سپس به سرعت تحت متابولیسم عبور اول در کبد قرار می‌گیرد و به آلبندازول سولفوکسید تبدیل می‌شود که متابولیت فعال آن است. حدود ۳ ساعت پس از یک دوز خوراکی ۴۰۰mg، این سولفوکسید به غلظت پلاسمایی حداکثر می‌رسد؛ نیمه عمر پلاسمایی آن ۸ تا ۱۲ ساعت است. سهم بزرگی از سولفوکسید به پروتئین‌های پلاسمایی متصل شده و به بافت‌ها، از جمله صفرا و مایع مغزی -

1. albendazole

جدول ۱-۵۳. داروهایی برای درمان عفونت‌های کرمی[1]

ارگانیسم آلوده	داروی انتخابی	داروهای جایگزین
کرم‌های گرد (نماتودها)		
آسکاریس لومبریکوئید (کرم گرد)	پیرانتل پاموات یا مبندازول یا آلبندازول	پیپرازین، ایورمکتین
تریکوریس تریکیورا (کرم شلاقی)	مبندازول یا آلبندازول	ایورمکتین، اکسانتل پاموات، ترکیبات دارویی
نکاتور آمریکانوس (کرم قلابدار)؛ *آنکیلوستوما دوئودنال* (کرم قلابدار)	پیرانتیل پاموات یا مبندازول یا آلبندازول	
استرونژیلوئیدس استرکورالیس (کرم نخی)	ایورمکتین	تیابندازول یا آلبندازول
آنتروبیوس ورمیکولاریس (کرم سنجاقی)	مبندازول یا پیرانتل پاموات	آلبندازول
تریشینلا اسپیرالیس (تریشینوز)	مبندازول یا آلبندازول؛ برای عفونت شدید، کورتیکوستروئید بیفزائید	
گونه‌های تریکوسترونژیلوس	پیرانتل پاموات یا مبندازول	آلبندازول
لارو مهاجر (بثورات خزنده)	آکبندازول یا ایورمکتین	تیابندازول (موضعی)
لارو مهاجر احشایی	آلبندازول	مبندازول
آنژیوسترونژیلوس کانتوننسیس	آلبندازول یا مبندازول	
ووشریا بنکروفتی (فیلاریاز)؛ *بروگیا مالایی* (فیلاریاز)؛ ائوزینوفیلی حاره‌ای؛ *لوآلوآ* (لوئیاز)	دی اتیل کاربامازین	ایورمکتین
انکوسرکاولوولوس (انکوسرکیاز)	ایورمکتین	
دراکونکولوس مدیننسیس (کرم گینه)	مترونیدازول	تیابندازول یا مبندازول
کاپیلاریا فیلیپیننسیس (کاپیلاریاز روده‌ای)	آلبندازول	مبندازول
فلوک‌ها (ترماتودها)		
شیستوزوما هماتوبیوم (بیلارزیازیس)	پرازی کوانتل	متریفونات
شیستوزوما مانسونی	پرازی کوانتل	اکسامنیکین
شیستوزوما ژاپونیکوم	پرازی کوانتل	
کلونورکیس سینِنسیس (فلوک کبد)؛ گونه‌های *اپیستورکیس*	پرازی کوانتل	آلبندازول
پاراگونیموس وسترمانی (فلوک ریه)	پرازی کوانتل	بیتیونول
فاسیولا هپاتیکا (فلوک کبد گوسفند)	بیتیونول یا تری کلابندازول	
فاسیولوپسیس بوسکی (فلوک روده‌ای بزرگ)	پرازی کوانتل یا نیکلوزامید	
هتروفیس هتروفیس؛ *متاگونیموس یوکوگاوایی* (فلوک‌های روده‌ای کوچک)	پرازی کوانتل یا نیکلوزامید	
کرم‌های نواری (سستودها)		
تنیا ساژیناتا (کرم نواری گاو)	نیکلوزامید یا پرازی کوانتل	مبندازول
دی‌فیلوبوتریوم لاتوم (کرم نواری ماهی)	نیکلوزامید یا پرازی کوانتل	
تنیا سولیوم (کرم نواری خوک)	نیکلوزامید یا پرازی کوانتل	
سیستی سرکوز (کرم نواری خوک در مرحله لاروی)	آلبندازول	پرازی کوانتل
هیمنولپیس نانا (کرم نواری کوتوله)	پرازی کوانتل	نیکلوزامید نیتازوکسناید
اکینوکوکوس گرانولوزوس (بیماری هیداتید)؛ اکینوکوکوس مولتی لکولاریس	آلبندازول	

۱) برخی از داروهای ذکر شده در لیست، در ایالات متحده موجود نیستند.

نخاعی توزیع می‌گردد و وارد کیست‌های هیداتید می‌شود. متابولیت‌های آلبندازول در ادرار دفع می‌شوند.

تصور می‌شود که بنزیمیدازول‌ها فعالیت خود علیه نماتودها را از طریق مهار سنتز میکروتوبول‌ها اعمال می‌کنند. آلبندازول در بیماری هیداتید، سیستی سرکوزیس، آسکاریازیس و کرم قلابدار دارای اثرات لاروکش و در آسکاریازیس، آنکیلوستومیازیس و تریکوریازیس دارای فعالیت تخم‌کش نیز می‌باشد.

کاربرد بالینی

در صورتی که آلبندازول برای عفونت‌های روده‌ای تجویز شود، باید با معده خالی مصرف گردد و اگر از آن برای عفونت‌های بافتی استفاده می‌شود، باید همراه با غذای چرب مصرف شود.

۱) آسکاریاز، تریکوریاز و عفونت‌های کرم قلابدار[1] و کرم سنجاقی[2]. در بزرگسالان و کودکان بالای ۲ سال مبتلا به عفونت‌های آسکاریاز و کرم سنجاقی، برای درمان آسکاریاز از تک دوز ۴۰۰mg خوراکی استفاده می‌شود (این دوز در عفونت‌های سنگین برای ۳-۲ روز و در عفونت‌های کرم سنجاقی ۲ هفته بعد، تکرار می‌شود). میزان بهبودی در پی این درمان‌ها بالا است و در بیمارانی که درمان نمی‌شوند، تعداد تخم‌ها کاهش قابل ملاحظه‌ای می‌یابد. امروزه برای درمان عفونت‌های کرم قلابدار و تریکوریاز، ۴۰۰mg آلبندازول خوراکی به مدت ۳ روز توصیه می‌شود؛ در درمان عفونت کرم قلابدار، آلبندازول نسبت به مبندازول ارجح است. ترکیب مبندازول یا آلبندازول با ایورمکتین، و ترکیب آلبندازول با اکسانتل پاموات نتایج درمان تریکوریاز را به نحو چشمگیری بهبود می‌بخشد.

۲) بیماری هیداتید. آلبندازول درمان دارویی انتخابی است و درمان کمکی سودمندی در کنار برداشت جراحی یا آسپیراسیون کیست‌ها می‌باشد. این دارو علیه *اکینوکوکوس گرانولوزوس* فعال‌تر از *اکینوکوکوس مولتی‌لکولاریس* می‌باشد. دوز دارو ۴۰۰mg دو بار در روز به همراه غذا برای یک ماه یا بیشتر می‌باشد. درمان روزانه تا ۶ ماه به خوبی تحمل شده است. یک استراتژی درمانی گزارش شده به صورت درمان با آلبندازول و پرازی کوانتل به مدت یک ماه یا بیشتر جهت ارزیابی پاسخ به درمان است. سپس بسته به نوع پاسخ، درمان به روش دارویی یا استفاده‌ی همزمان از جراحی و دارو ادامه می‌یابد.

۳) سیستی سرکوز عصبی. اندیکاسیون‌های درمان طبی برای سیستی‌سرکوز عصبی مورد بحث می‌باشند، زیرا درمان ضدکرم به طور واضح بر درمان با کورتیکواستروئید تنها برتری ندارد و ممکن است موجب تشدید بیماری عصبی گردد. احتمالاً درمان در کیست‌های علامت‌دار پارانشیمی یا داخل بطنی از همه مناسب‌تر است. معمولاً کورتیکواستروئیدها به همراه داروی ضدکرم داده می‌شوند تا التهاب ایجاد شده توسط ارگانیسم‌های در حال مرگ کاهش یابد. در حال حاضر، آلبندازول عموماً به عنوان داروی انتخابی در برابر پرازی کوانتل در نظر گرفته می‌شود، زیرا دارای طول درمان کوتاه‌تر، قیمت کمتر، نفوذ بهتر به فضای ساب‌آراکنوئید و افزایش سطوح دارو به هنگام تجویز همزمان با کورتیکواستروئیدها است (برخلاف سطوح پرازی‌کوانتل که کاهش می‌یابند). آلبندازول با دوز ۴۰۰mg دو بار در روز برای حداکثر تا ۲۱ روز داده می‌شود. آلبندازول در ترکیب با پرازی کوانتل تأثیر بیشتری در درمان بیماران مبتلا به کیست‌های متعدد مغزی دارد.

۴) عفونت‌های دیگر. آلبندازول داروی انتخابی در درمان لارو مهاجر جلدی (۴۰۰mg روزانه برای ۳ روز)، لارو مهاجر احشایی (۴۰۰mg دو بار در روز برای ۵ روز)، کاپیلاریازیس روده‌ای (۴۰۰mg روزانه برای ۱۰ روز)، عفونت‌های میکروسپوریدیایی (۴۰۰mg دو بار در روز برای ۲ هفته یا بیشتر) و گناتوستومیازیس (۴۰۰mg دو بار در روز برای ۳ هفته) می‌باشد. این دارو همچنین دارای فعالیت علیه تنیازیس (۴۰۰mg روزانه برای ۳ روز)، تریشینوزیس (۴۰۰mg دو بار در روز برای ۲-۱ هفته) و کلونورکیازیس (۴۰۰mg دو بار در روز برای یک هفته) می‌باشد. گزارشاتی وجود دارد که از تأثیرگذاری آن در درمان اوپیستورکیازیس، توکسوکاریازیس و لوبازیس حکایت می‌کنند. از آلبندازول در برنامه‌ی مهار فیلاریاز لنفاوی استفاده می‌شود؛ به نظر می‌رسد که تأثیر این دارو برای این هدف، از تأثیر دی‌اتیل‌کاربامازین یا ایورمکتین کمتر است، با این حال در برنامه‌ی کنترل از آن در ترکیب با هر یک از دو داروی ذکر شده استفاده می‌شود. آلبندازول به عنوان درمان تجربی در افرادی که از مناطق گرمسیر باز گشته و دچار ائوزینوفیلی پایدار بدون توجیه هستند، توصیه می‌شود. آلبندازول در درمان ژیاردیاز مؤثر است ولی در مقایسه با تینیدازول تأثیر کمتری دارد.

واکنش‌های نامطلوب، موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

آلبندازول به هنگام استفاده برای ۳-۱ روز تقریباً عاری از عوارض جانبی قابل توجه است. ناراحتی خفیف و گذرا در اپی‌گاستر، اسهال، سردرد، تهوع، گیجی، خستگی و بی‌خوابی ممکن است روی دهند. در استفاده طولانی‌مدت جهت بیماری هیداتید، آلبندازول به خوبی

1. hookworm
2. pinworm

تحمل می‌شود، اما می‌تواند موجب ناراحتی شکمی، سردرد، تب، خستگی، ریزش مو، افزایش آنزیم‌های کبدی و پان‌سیتوپنی گردد.

شمارش خونی و مطالعات عملکرد کبدی در طی درمان درازمدت باید پیگیری شوند. این دارو نباید در بیماران دچار افزایش حساسیت شناخته شده به سایر داروهای بنزایمیدازول یا بیماران مبتلا به سیروز داده شود. بی‌خطر بودن آلبندازول در حاملگی و در کودکان زیر ۲ سال به اثبات نرسیده است. مواجهه با آلبندازول با مصرف همزمان با دگزامتازون، پرازی‌کوانتل و سیمتیدین افزایش و با مصرف فنی‌توئین، فنوباربیتال، کاربامازپین و ریتوناویر کاهش می‌یابد.

بیتیونول

بیتیونول یک جایگزین تری‌کلابندازول برای درمان فاسیولیاز (فلوک کبدی گوسفند) است. همچنین بیتیونول یک داروی جایگزین برای پرازی‌کوانتل در درمان پاراگونیمیاز است.

فارماکولوژی پایه و کاربرد بالینی

پس از خوردن، بیتیونول در عرض ۸-۴ ساعت به حداکثر سطح خونی خود می‌رسد. دفع به نظر می‌رسد عمدتاً از طریق کلیه باشد.

برای درمان پاراگونیمیاز و فاسیولاز، دوز بیتیونول به این صورت است: ۵۰-۳۰mg/kg در دو یا سه دوز منقسم خوراکی پس از غذا که یک روز در میان به اندازه ۱۰ تا ۱۵ دوز داده می‌شود. در مورد پاراگونیمیاز ریوی، میزان بهبودی بیش از ۹۰٪ می‌باشد. در پاراگونیمیاز مغزی ممکن است دوره‌های تکراری درمان لازم باشد.

واکنش‌های نامطلوب، موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

عوارض جانبی، که تا ۴۰ درصد بیماران را دچار می‌کند، عموماً خفیف و گذرا هستند اما گاه، شدت آنها قطع درمان را ایجاب می‌کند. این مشکلات عبارتند از: اسهال، کرامپ‌های شکمی، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، گیجی و سردرد. راش‌های پوستی ممکن است پس از یک هفته یا بیشتر از آغاز درمان ایجاد شوند که مشخص کننده واکنش به آنتی‌ژن‌های آزادشده از کرم‌های در حال مرگ می‌باشند.

بیتیونول در کودکان زیر ۸ سال باید با احتیاط به کار رود، زیرا تجربه محدودی با این گروه سنی وجود دارد.

سیترات دی‌اتیل کاربامازین

دی‌اتیل کاربامازین داروی انتخابی در درمان فیلاریاز، لوییاز و ائوزینوفیلی گرمسیری است. جهت درمان اونکوسرکیازیس، ایورمکتین جای آن را گرفته است.

فارماکولوژی پایه

دی‌اتیل کاربامازین که یک مشتق صناعی پیپرازین است، به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود و پس از یک دوز ۰/۵mg/kg، در عرض ۱ تا ۲ ساعت به حداکثر سطح پلاسمایی می‌رسد. نیمه عمر پلاسمایی با وجود ادرار اسیدی، ۲ تا ۳ ساعت است اما اگر ادرار قلیایی باشد، حدود ۱۰ ساعت خواهد بود (اثر به دام‌اندازی هندرسون – هاسلباخ، فصل ۱). این دارو به سرعت با همه بافت‌ها به جز چربی، به تعادل می‌رسد. این دارو به صورت تغییرنیافته و به صورت متابولیت N – اکسید دفع می‌شود؛ دفع اساساً در ادرار صورت می‌گیرد. در نارسایی کلیوی باید دوز دارو کاهش یابد.

دی‌اتیل کاربامازین، میکروفیلرها را بی‌حرکت می‌کند و ساختمان سطحی آنها را تغییر می‌دهد و در نتیجه میکروفیلرها به تخریب توسط مکانیسم‌های دفاعی میزبان، آسیب‌پذیرتر می‌شوند. شیوه عمل دی‌اتیل کاربامازین علیه کرم‌های بالغ، ناشناخته است.

کاربرد بالینی

این دارو باید پس از غذا مصرف شود.

۱) ووشرریا بانکروفتی، بروگیامالایی، بروگیاتیموری[1] و لوآلوآ – به دلیل کارآیی بالا و عدم سمیت شدید، دی‌اتیل کاربامازین داروی انتخابی برای درمان عفونت ناشی از این انگل‌ها است؛ میکروفیلرهای همه گونه‌ها سریعاً کشته می‌شوند؛ انگل‌های بالغ آهسته‌تر کشته می‌شوند و اغلب به چندین دوره درمان نیاز دارند. این دارو بر *Loa Loa* بالغ بسیار مؤثر است. میزان کشته شدن کرم‌های بالغ *Wuchereria bancrofti* و *Brugia malayi* مشخص نیست؛ با این حال، در صورت درمان مناسب، در اکثر بیماران میکروفیلرها دوباره ظاهر نمی‌شوند. فیلاریاز لنفاتیک با دوز ۲mg/kg، روزانه ۳ بار به مدت ۱۲ روز، ولوپازیس با همین رژیم دارویی و به مدت ۲ تا ۳ هفته درمان می‌شود. در چند روز اول درمان با دی‌اتیل کاربامازین، برای کاستن از میزان واکنش آلرژیک می‌توان آنتی‌هیستامین داد. اگر واکنش شدید بروز کند، کورتیکواستروئید باید شروع شود و دوز دی‌اتیل کاربامازین به طور موقت کم یا قطع شود. علاج ممکن است به چند دوره درمان نیاز داشته باشد. در مورد بیماران مبتلا به عفونت شدید *L.loa* (بیش از ۲۵۰۰ انگل در میلی‌لیتر خون) برای کاهش خطر سمیت شدید می‌توان از روش‌های زیر بهره برد: الف) آفرز (در صورت دسترسی به آن) جهت خارج ساختن میکروفلرها پیش از شروع درمان با دی‌اتیل کاربامازین یا ب) درمان با آلبندازول (که اثر کندتری داشته و بهتر تحمل می‌شود)، قبل از درمان با دی‌اتیل کاربامازین یا ایورمکتین.

1. timori

این دارو برای پیشگیری از عفونت‌های فیلاریایی نیز ممکن است به کار رود: ۳۰۰mg هر هفته یا ۳۰۰mg در سه روز پیاپی هر ماه، برای لوییاز؛ ۵۰mg ماهانه برای فیلاریاز بانکروفتی و مالایی.

۲) مصارف دیگر – برای ائوزینوفیلی گرمسیری، دی‌اتیل کاربامازین به صورت خوراکی با دوز ۲mg/kg سه بار در روز به مدت ۲ تا ۳ هفته داده می‌شود. دی‌اتیل کاربامازین در عفونت‌های *Mansonella streptocerca* مؤثر است، زیرا هر دو مرحله بالغ و میکروفیلر را می‌کشد. با این حال، اطلاعات محدود موجود نشان می‌دهد که این دارو بر مرحله بالغ *Mansonella ozzardi* یا *Mansonella perstans* مؤثر نیست و بر میکروفیلرهای این انگل‌ها، فقط به میزان کمی مؤثر است. یک کاربرد مهم دی‌اتیل کاربامازین، استفاده از آن برای درمان گروهی عفونت‌های *W bancrofti* به منظور کاهش شیوع بوده است (که معمولاً به همراه ایورمکتین یا آلبندازول تجویز می‌شود). این راهبرد در تعدادی از کشورها، نقش مؤثری در مهار بیماری داشته است.

عوارض جانبی، موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

واکنش‌ها به دی‌اتیل کاربامازین که عموماً خفیف و گذرا هستند عبارتند از: سردرد، کسالت، بی‌اشتهایی، ضعف، تهوع، استفراغ و گیجی. آثار ناخواسته همچنین در نتیجه آزادشدن پروتئین‌ها از میکروفیلرهای در حال مرگ یا کرم‌های بالغ روی می‌دهند. واکنش‌ها به ویژه با اونکوسرکیازیس شدید هستند، اما دی‌اتیل کاربامازین دیگر برای این عفونت به کار برده نمی‌شود، زیرا ایورمکتین به همان اندازه مؤثر است و سمیت کمتری دارد. واکنش به میکروفیلرهای در حال مرگ در *W bancrofti* معمولاً خفیف است، در *B malayi* شدیدتر است و در *L Loa* گهگاه شدید است. واکنش‌ها عبارتند از: تب، کسالت، بثورات پاپولی، سردرد، علایم گوارشی، سرفه، درد قفسه سینه، درد در عضله یا مفصل. لکوسیتوز شایع است و ائوزینوفیلی ممکن است با درمان افزایش یابد. همچنین ممکن است پروتئینوری نیز رخ دهد. احتمال وقوع علایم در بیمارانی که بار میکروفیلر بالایی دارند، بیشتر است. خونریزی شبکیه و به طور نادر انسفالوپاتی توصیف شده‌اند.

ممکن است واکنش‌های موضعی در اطراف کرم‌های در حال مرگ بالغ یا نارس بروز کند. این واکنش‌ها عبارتند از: لنفانژیت با تورم موضعی در *W bancrofti* و *B malayi*، کهیرهای کوچک پوستی در *L Loa*؛ پاپول‌های مسطح در *M streptocerca*. بیماران دارای حملات لنفانژیت ناشی از *W. بانکروفتی* یا *B. مالا*یی باید در طی دوره آرامش بین حملات درمان شوند. این دارو در بیماران مبتلا به فشارخون بالا یا بیماری کلیوی با احتیاط تجویز می‌شود.

داکسی‌سیکلین

جزییات بیشتر این آنتی‌بیوتیک تتراسیکلین در فصل ۴۴ بیان شد. به تازگی محققین دریافته‌اند که داکسی‌سیکلین فعالیت قابل توجهی علیه فیلاریاهای *W. bancrofti* دارد و به نظر می‌رسد که از هر داروی دیگر در دسترس، علیه کرم‌های بالغ فعال‌تر است. همچنین فعالیت علیه اونکوسرکیاز مشاهده شده است. داکسی‌سیکلین به شکل غیرمستقیم عمل می‌کند و *Wolbachia* (یک باکتری داخل سلولی همزیست فیلاریا) را از بین می‌برد. ممکن است در آینده داکسی سیکلین داروی مهمی در درمان فیلاریاز وانکوسرکیاز به شمار آمده، و از آن هم در درمان بیماری فعال و هم در دارودرمانی گروه‌های بزرگ استفاده شود.

ایورمکتین (Ivermectin)

ایورمکتین داروی انتخابی در درمان انکوسرکیاز و در استرونژیلوئیدیاز است. ایورمکتین همچنین داروی جایگزین در تعدادی از عفونت‌های کرمی دیگر است (جدول ۱-۵۳).

فارماکولوژی پایه

ایورمکتین یک لاکتون نیمه صناعی ماکروسیکلیک و مخلوطی از آورمکتین (avermectin)B_{1a} و B_{1b} است. این دارو از اکتینومیست خاک به نام *streptomyces avermitilis* مشتق می‌شود. ایورمکتین در انسان فقط به صورت خوراکی تجویز می‌شود. این دارو به سرعت جذب می‌شود و ۴ ساعت پس از یک دوز ۱۲mg به غلظت پلاسمایی حداکثر می‌رسد. این دارو توزیع بافتی وسیعی دارد و حجم توزیع آن حدود ۵۰L است. نیمه عمر آن حدود ۱۶ ساعت است. دفع این دارو و متابولیت‌هایش تقریباً فقط از راه مدفوع صورت می‌گیرد.

به نظر می‌رسد که ایورمکتین با تشدید پیام‌رسانی با واسطه‌ی GABA در اعصاب محیطی، نماتودها و بندپایان را فلج می‌کند. در انکوسرکیاز، ایورمکتین میکروفیلرکش است. این دارو کرم‌های بالغ را به طور مؤثری از بین نمی‌برد، اما برای چند ماه پس از درمان مانع آزادسازی میکروفیلرها می‌گردد. پس از یک دوز استاندارد منفرد، تعداد میکروفیلرها در پوست به سرعت در عرض ۲ تا ۳ روز کاهش می‌یابد، ماه‌ها در حد کم باقی می‌ماند و سپس به تدریج افزایش می‌یابد؛ میکروفیلرها در اتاق قدامی چشم به آهستگی در عرض چند ماه کاهش می‌یابند، نهایتاً ناپدید می‌شوند و سپس به تدریج بازمی‌گردند. با دوزهای مکرر ایورمکتین، به نظر می‌رسد که دارو یک فعالیت سطح پایین کشنده ماکروفیلر دارد و تولید میکروفیلرها را به طور دایمی کاهش می‌دهد.

کاربردهای بالینی

۱) *انکوسرکیاز* - درمان با یک دوز خوراکی منفرد ۱۵۰μg/kg به همراه آب و با معده خالی، انجام می‌گیرد. دوزها تکرار می‌شوند و رژیم‌ها از برنامه‌های ماهانه تا برنامه‌هایی با تناوب کمتر (هر ۱۲-۶ ماه) متغیرند. پس از درمان حاد، درمان با فواصل ۱۲ ماهه تکرار می‌شود تا زمانی که کرم‌های بالغ می‌میرند و این ممکن است ۱۰ سال یا بیشتر طول بکشد. در بیماران مبتلا به میکروفیلر در قرنیه یا اتاقک قدامی، جهت جلوگیری از واکنش‌های التهابی در چشم کورتیکواستروئید تجویز می‌شود. (فقط در اولین درمان).

همچنین ایورمکتین امروزه یک نقش کلیدی را در کنترل اونکورسرکیازیس ایفا می‌نماید. درمان‌های گروهی سالانه موجب کاهش اساسی در انتقال این بیماری شده‌اند. با این حال، شواهدی از کاهش پاسخ‌دهی در پی تجویز گروهی ایورمکتین، نگرانی‌هایی را در زمینه انگل‌های مقاوم به دارو برانگیخته است.

۲) *استرونژیلوئیدیاز* - درمان شامل دوز روزانه ۲۰۰ μg/kg برای ۲ روز است که به صورت تک دوز تجویز می‌شود. در بیماران دچار سرکوب ایمنی و مبتلا به عفونت منتشر، تکرار درمان غالباً الزامی است، اما علاج ممکن است میسر نباشد؛ در این صورت، درمان سرکوب‌کننده (تجویز ماهانه دارو) ممکن است مفید باشد.

۳) *انگل‌های دیگر* - ایورمکتین در B. مالایی و *Mansonella ozzardi* (و نه در *M.Perstans*) موجب کاهش میکروفیلرها می‌گردد. این دارو به همراه دی‌اتیل کاربامازین و آلبندازول جهت کنترل *W. بانکروفتی* به کار رفته است، اما کرم‌های بالغ را نمی‌کشد. در لویازیس، اگرچه دارو غلظت‌های میکروفیلرها را کاهش می‌دهد، اما گاهی می‌تواند موجب واکنش‌های شدیدی گردد. (از این لحاظ، ایورمکتین خطرناک‌تر از دی‌اتیل کاربامازین است). ایورمکتین همچنین در کنترل گال، شپش و لارو مهاجر جلدی و همچنین در حذف بخش بزرگی از کرم‌های آسکارید مؤثر می‌باشد.

واکنش‌های نامطلوب، موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

در درمان استرونژیلوئیدیاز، عوارض جانبی ناشایع عبارتند از خستگی، سرگیجه، تهوع، استفراغ، درد شکمی و بثورات. عوارض جانبی ایورمکتین در درمان انکوسرکیاز، ناشی از کشتن میکروفیلرها بوده و عبارتند از: تب، سردرد، سرگیجه، خواب‌آلودگی، ضعف، بثورات، خارش افزایش یافته، اسهال، دردهای مفصل و عضله، افت فشارخون، تاکی‌کاردی، لنفادنیت، لنفانژیت و ادم محیطی. این واکنش در روز اول شروع می‌شود و در روز دوم پس از درمان به حداکثر می‌رسد؛ در ۳۰-۵٪ موارد روی می‌دهد و عموماً خفیف است، اما در افرادی که به مدت زیادی در نواحی آندمیک اونکوسرکیازیس ساکن نبوده‌اند ممکن است شایع‌تر و شدیدتر باشد. واکنش شدیدتر در ۳-۱٪ افراد اتفاق می‌افتد و واکنش وخیم در ۰/۱٪ افراد دیده می‌شود که مشتمل است بر : تب شدید، افت فشارخون و انقباض برونش‌ها. در این موارد برای چندین روز به دفعات از کورتیکواستروئیدها استفاده می‌شود.در صورتی که دارو در دوزهای منقسم تجویز شود، سمیت کاهش می‌یابد. گاهی اوقات ۳-۱ هفته بعد (احتمالاً در محل کرم بالغ) تورم و آبسه پدید می‌آید. برخی بیماران چندین روز پس از درمان، دچار کدورت‌های نقطه‌ای قرنیه و دیگر ضایعات چشمی می‌شوند. این واکنش‌ها به ندرت شدیدتر بوده و عموماً بدون درمان با کورتیکواستروئید برطرف می‌شوند. بهتر است از مصرف ایورمکتین با داروهایی که فعالیت GABA را افزایش می‌دهند، مثل باربیتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها و اسید والپروئیک اجتناب شود. ایورمکتین نباید در بارداری به کار رود. بی‌خطربودن آن در کودکان زیر ۵ سال به اثبات نرسیده است.

مبندازول (Mebendazole)

مبندازول یک بنزیمیدازول صناعی است که طیف فعالیت ضدکرم وسیعی داشته و میزان بروز عوارض جانبی در آن کم است.

فارماکولوژی پایه

کمتر از ۱۰٪ مبندازول مصرف شده از راه خوراکی، جذب می‌شود. داروی جذب شده متصل به پروتئین است (بیش از ۹۰٪)، به سرعت به متابولیت‌های غیرفعال متابولیزه می‌شود (عمدتاً در طی عبور اول در کبد) و نیمه عمر آن ۶-۲ ساعت است. این دارو عمدتاً از راه ادرار و بیشتر به صورت مشتقات دکربوکسیله، و همچنین از طریق صفرا دفع می‌شود. اگر دارو با غذای چرب خورده شود، جذب افزایش می‌یابد.

مبندازول ساخت میکروتوبول را مهار می‌کند؛ به نظر می‌رسد داروی تغییرنیافته، شکل فعال باشد. کارآیی دارو بر حسب این عوامل، متغیر است: زمان عبور از دستگاه گوارش، شدت عفونت، و شاید سویه انگل. این دارو تخم‌های کرم قلابدار، *آسکاریس* و *تریکوریس* را می‌کشد.

کاربرد بالینی

در ایالات متحده، مبندازول برای کاربرد در آسکاریاز، تریکوریاز، عفونت‌های کرم قلابدار و کرم سنجاقی و برخی عفونت‌های کرمی دیگر تأیید شده است. این دارو را می‌توان قبل یا بعد از غذا مصرف کرد؛ قرص‌ها باید قبل از بلعیدن جویده شوند. دوز دارو در عفونت کرم سنجاقی، تک دوز ۱۰۰ میلی‌گرمی است که دو هفته بعد تکرار

مـی‌شـود. در آسـکاریازیس، تریکوریـازیس، کـرم قلابـدار و *تریکوسترونژیلوس* دوز 100mg دو بـار در روز بـرای ۳ روز جهـت بزرگسالان و کودکان بالای ۲ سال به کار می‌رود. میـزان بهبـودی در عفونت‌های کرم سنجاقی و آسکاریازیس خـوب اسـت ولـی در مطالعـات اخیـر در تریکوریـاز تـأثیر خـوبی نداشـته اسـت، اگرچـه مبندازول در درمان تریکوریاز، نسبت به آلبندازول کـارآیی بیشـتری دارد، اما براساس مطالعات اخیر میـزان بهبـودی ناامیدکننـده بـوده است. میزان بهبودی در عفونت‌های کرم قلابدار نیز پایین است؛ اما در افرادی که بهبودی نمی‌یابند کاهش قابل ملاحظـه‌ای در میـزان کرم‌ها روی می‌دهـد. در کاپیلاریـازیس روده‌ای، مبنـدازول بـا دوز 200mg، دو بار در روز و به مدت ۲۱ روز یا بیشتر به کـار مـی‌رود. گزارشات محدودی در تریشینوز تأثیرگذاری بر روی کرم‌هـای بـالغ داخل روده و لاروهای بافتی را بیان کرده‌اند. درمان به صورت ۳ بار در روز، به همراه غذای چـرب بـا دوز 400mg–200 در هـر نوبـت برای ۳ روز و سپس 500mg–400 در هر نوبت برای ۱۰ روز مـی‌باشد. در عفونت‌های شدید باید کورتیکواستروئیدها به طور همزمان تجویز شوند.

واکنش‌های نامطلوب، موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

استفادهٔ کوتاه مدت از مبندازول برای درمان نمـاتود روده‌ای، تقریبـاً عاری از عوارض جانبی بوده اسـت. تهـوع، اسـتفراغ، اسـهال و درد شکمی خفیف به طور ناشایع گزارش شـده اسـت. عـوارض جـانبی نادری که معمولاً با دوز بـالا روی مـی‌دهنـد شـامل واکـنش‌هـای افزایش حساسیت (راش و کهیر)، آگرانولوسیتوز، آلوپسی و افـزایش آنزیم‌های کبدی می‌باشند.

مبندازول در حیوانات تراتوژن اسـت و بنـابراین مصـرف آن در حاملگی ممنوع می‌باشد. مبندازول در کودکان زیر ۲ سـال بایـد بـا احتیاط به کار رود، زیرا تجربه‌ی استفاده از ایـن دارو در ایـن گـروه سنی، محدود بوده و گزارش‌های نـادری از تشـنج نیـز وجـود دارد. مصرف همزمان کاربامازپین، فنی‌توئین یـا ریتونـاویر ممکـن اسـت سطح پلاسـمایی و اثربخشـی مبنـدازول را کـاهش دهـد؛ مصـرف همزمان سایمتیدین ممکن است سطح پلاسمایی را افـزایش دهـد. مبندازول در بیماران مبتلا به سیروز باید با احتیاط داده شود.

متریفونات (تری‌کلرفون)

متریفونات یک داروی جایگزین بی‌خطر و کم‌هزینـه بـرای درمـان عفونت‌های *شیستوزوما هماتوبیوم* است. ایـن دارو علیـه *شیسـتوزما مانسونی* یا *شیستوزوما ژاپونیکوم* فعال نبوده و در ایالات متحـده در دسترس نیست.

فارماکولوژی پایه

متریفونات - یک ترکیب ارگانوفسفات - پس از مصرف خوراکی به سرعت جذب می‌شود. پس از دوز خوراکی استاندارد، حداکثر سـطح خونی در عرض ۱ تا ۲ ساعت ایجاد مـی‌شـود؛ نیمـه عمـر دارو در حدود ۱/۵ ساعت است. به نظر می‌رسد که کلیرانس دارو از طریـق تغییر شکل غیرآنزیمی آن به متابولیت فعـالش یعنـی Dichlorvos صورت می‌گیرد. متریفونات و دی‌کلروس به خوبی در بافت‌ها توزیع می‌شوند و پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت به طور کامل دفع می‌شوند.

به نظر می‌رسد کـه دارو از طریـق مهـار کـولین‌استراز عمـل می‌کند. این مهار، کرم‌های بالغ را به طور گـذرا فلـج مـی‌کنـد کـه باعث تغییر مکان آنها از شبکه وریدی مثانه به آرتریول‌های کوچک ریه می‌شود؛ کرم‌ها در این محل کشته می‌شوند. این دارو بر تخـم‌های *شیستوزوما هماتوبیوم* مؤثر نیست؛ دفع تخم‌های زنده در ادرار، تا چندین ماه پس از کشته شدن همه کرم‌های بالغ ادامه می‌یابد.

کاربرد بالینی

برای درمان *شیستوزوما هماتوبیوم*، یک دوز منفـرد 10mg/kg–7/5 خوراکی، سه نوبت با فواصل زمانی ۱۴ روزه داده مـی‌شـود. میـزان علاج با این برنامه، ۹۳-۴۴٪ است و در آنها که عـلاج نمـی‌یابنـد، تعداد تخم‌ها به طور چشمگیری کـاهش مـی‌یابـد. متریفونـات بـه عنوان داروی پیشگیری نیز – هنگامی که ماهانه به کودکـان یـک منطقه بسیار آندمیک داده شد – مؤثر بود. این دارو در برنامـه‌هـای درمان گروهی نیز به کار می‌رود. در عفونت مختلط بـا *شیسـتوزوما هماتوبیوم* و *شیستوزوما مانسونی*، ترکیب متریفونات با اکسـامنیکین موفقیت‌آمیز بوده است.

واکنش‌های نامطلوب، موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

برخی مطالعات به علایم کولینرژیک خفیف و گذرا اشـاره دارنـد، از جمله: تهوع و استفراغ، اسـهال، درد شـکمی، انقبـاض بـرونش‌هـا، سردرد، تعریق، خستگی، ضعف، احساس سبکی سر و سرگیجه.

مصرف متریفونات در کسانی که اخیراً در معرض حشره‌کش‌ها یا داروهایی که ممکن است مهار کولین استراز را تقویت کنند، قـرار داشته‌اند، و همچنین در زنان باردار ممنوع است.

نیکلوزامید (Niclosamide)

نیکلوزامید داروی خط دوم برای درمان عفونت بـا اکثـر کـرم‌هـای نواری (tapeworm) است، اما در ایالات متحده در دسترس نمـی‌باشد.

فارماکولوژی پایه

نیکلوزامید یک مشتق سالیسیل‌آمید است. این دارو ظاهراً به میزان حداقل از دستگاه گوارش جذب می‌شود؛ دارو یا متابولیت‌هایش، هیچ‌کدام پس از مصرف در خون یا ادرار یافت نشده‌اند. کرم‌های بالغ (و نه تخم‌ها) به سرعت کشته می‌شوند که احتمالاً به علت مهار فسفریلاسیون اکسیداتیو یا تحریک فعالیت ATPase می‌باشد.

کاربرد بالینی

دوز بزرگسال تک دوز ۲ گرم است که در صبح و با معده خالی مصرف می‌شود. قرص‌ها باید کاملاً جویده شده و سپس همراه با آب بلعیده شوند.

۱) تنیاساژیناتا (کرم نواری گاو)، تنیاسولیوم (کرم نواری خوک) و دیفیلوبوتریوم لاتوم (کرم نواری ماهی)

– یک دوز منفرد ۲ گرمی از نیکلوزامید، منجر به میزان علاج بیش از ۸۵٪ در *D latum* و حدود ۹۵٪ در *T saginata* می‌شود. این دارو احتمالاً به همان اندازه بر *T solium* مؤثر است. به طور نظری، امکان بروز سیستی سرکوز پس از درمان عفونت *T سولیوم* وجود دارد، زیرا پس از هضم بندها، تخم‌های زنده به درون مجرای روده آزاد می‌شوند. با این حال، تاکنون هیچ موردی از سیستی سرکوز گزارش نشده است.

۲) کرم‌های نواری دیگر – اغلب مبتلایان به عفونت‌های هیمنولپیس دیمینوتا و دیپیلیدیوم کنینوم، با یک دوره‌ی ۷ روزه از نیکلوزامید درمان می‌شوند؛ تعداد معدودی به یک دوره درمان دیگر نیاز دارند. پرازی‌کوانتل برای عفونت هیمنولپیس *نانا* (کرم نواری کوتوله) ارجح است. نیکلوزامید بر سیستی سرکوز یا بیماری هیداتید مؤثر نیست.

۳) عفونت‌های فلوک روده‌ای – نیکلوزامید را می‌توان به عنوان یک داروی جایگزین برای درمان عفونت‌های زیر به کار برد: *فاسیولوپسیس بوسکی*، *هتروفیس هتروفیس* و *متاگونیموس یوکوگاوائی*. دوز استاندارد به صورت ۳ دوز است که یک روز در میان داده می‌شود.

واکنش‌های نامطلوب، موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

عوارض جانبی غیرشایع، خفیف و گذرا عبارتند از: تهوع، استفراغ، اسهال و ناراحتی شکمی. از مصرف الکل در روز درمان و یک روز پس از آن باید اجتناب کرد. بی‌خطر بودن این دارو در دوران بارداری و در کودکان زیر ۲ سال به اثبات نرسیده است.

اکسامنیکین (Oxamniquine)

اکسامنیکین داروی جایگزین پرازی کوانتل برای درمان عفونت *S مانسونی* است. این دارو همچنین به طور گسترده برای درمان گروهی به کار رفته است. اکسامنیکین بر *S هماتوبیوم* یا *S ژاپونیکوم* مؤثر نبوده و در ایالات متحده در دسترس نیست.

فارماکولوژی پایه

اکسامنیکین – یک تتراهیدروکینولین نیمه صناعی – از راه خوراکی به سهولت جذب می‌شود و باید همراه با غذا مصرف شود. نیمه عمر پلاسمایی آن حدود ۲/۵ ساعت است. این دارو به طور گسترده به متابولیت‌های غیرفعال متابولیزه می‌شود و از راه ادرار تا ۷۵٪ در ۲۴ ساعت اول دفع می‌گردد. تنوع بین فردی از نظر غلظت‌های سرمی مشاهده شده است که می‌تواند برخی شکست‌های درمانی را توضیح دهد.

اکسامنیکین بر هر دو مرحله بالغ و نارس *S مانسونی* مؤثر است، اما به نظر نمی‌رسد سرکرکُش (cercaricide) باشد. مکانیسم عمل آن شناخته شده نیست. منقبض و فلج شدن کرم‌ها باعث فلج شدن آنها از ونول‌های انتهایی در مزانتر و جابجاشدن آنها به کبد می‌شود که در این جا بسیاری از آنها می‌میرند؛ ماده‌هایی که زنده می‌مانند به عروق مزانتریک برمی‌گردند، اما از گذاشتن تخم باز می‌مانند. سویه‌های *S مانسونی* در قسمت‌های مختلف دنیا، از نظر آسیب‌پذیری متفاوتند. در موارد مقاوم به پرازی‌کوانتل، اکسامنیکین مؤثر بوده است.

کاربرد بالینی

اکسامنیکین در همه مراحل بیماری *S مانسونی* – از جمله هپاتواسپلنومگالی پیشرفته – بی‌خطر و مؤثر است. به طور کلی این دارو در کودکان کمتر مؤثر است و آنها نسبت به بزرگسالان به دوزهای بالاتری نیاز دارند. این دارو با غذا بهتر تحمل می‌شود.

برنامه دوزاژ بهینه برای مناطق مختلف دنیا، متفاوت است. در نیمکره غربی و آفریقای غربی، دوز بزرگسال ۱۲-۱۵mg/kg است که یک بار داده می‌شود. در آفریقای شمالی و جنوبی، ۱۵mg/kg دو بار در روز به مدت ۲ روز تجویز می‌شود. دوز استاندارد در آفریقای شرقی و شبه جزیره عربستان، ۲ دوز ۱۵-۲۰mg/kg است، که در یک روز داده می‌شوند. میزان علاج ۷۰-۹۵٪ است و در آنها که علاج نمی‌یابند، دفع تخم به طور بارز کاهش می‌یابد. در عفونت‌های مختلط شیستوزومایی، اکسامنیکین با موفقیت به همراه متریفونات به کار رفته است.

واکنش‌های نامطلوب، موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

علایم خفیف در بیش از یک سوم بیماران اتفاق می‌افتند. علایم دستگاه عصبی مرکزی (سرگیجه، سردرد، گیجی) شایع‌ترین هستند؛ تهوع و استفراغ، اسهال، کولیک، خارش و کهیر نیز اتفاق می‌افتند. عوارض جانبی ناشایع عبارتند از: تب خفیف، تغییر رنگ ادرار به نارنجی تا قرمز، پروتئینوری، هماچوری میکروسکوپی و کاهش گذرای لکوسیت‌ها، حملات تشنج نیز به ندرت گزارش شده‌اند.

از آنجا که اکسامنیکین بسیاری از بیماران را گیج یا خواب آلوده می‌کند، در افرادی که فعالیت یا کارشان احتیاج به هشیاری ذهنی دارد، باید این دارو را با احتیاط به کار برد (مثلاً: رانندگی به مدت ۲۴ ساعت ممنوع است). این دارو در بیمارانی با سابقه صرع باید با احتیاط به کار برده شود. مصرف اکسامنیکین در بارداری ممنوع است.

پیپرازین (Piperazine)

پیپرازین داروی جایگزین در درمان آسکاریاز است. هنگامی که بیماران به مدت ۲ روز درمان شوند، میزان علاج بیش از ۹۰٪ است؛ اما استفاده از آن برای درمان سایر عفونت‌های کرمی توصیه نمی‌شود. پیپرازین به صورت هگزاهیدرات و به صورت مجموعه متنوعی از نمک‌ها در دسترس است. پیپرازین به سهولت جذب می‌شود و حداکثر سطح پلاسمایی پس از ۲ تا ۴ ساعت به دست می‌آید. بیشتر دارو پس از ۲ تا ۶ ساعت به صورت تغییر نیافته از راه ادرار دفع می‌شود و دفع در عرض ۲۴ ساعت کامل خواهد بود.

پیپرازین با مسدودکردن استیل‌کولین در پیوستگاه عصبی - عضلانی، باعث فلج شدن آسکاریس می‌شود. کرم‌های زنده در اثر پریستالتیسم به بیرون رانده می‌شوند. برای درمان آسکاریاز، دوز خوراکی 75mg/kg (حداکثر 3/5g) به مدت ۲ روز (به صورت هگزاهیدرات) استفاده می‌شود. برای عفونت‌های شدید، درمان باید به مدت ۳ تا ۴ روز ادامه یابد یا پس از یک هفته تکرار شود.

عوارض جانبی خفیف، به طور اتفاقی ایجاد می‌شوند و عبارتند از: تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکمی، سرگیجه و سردرد. عوارض جانبی ناشی از سمیت عصبی و واکنش‌های آلرژیک نادرند. ترکیبات پیپرازینی را در این موارد نباید داد: حاملگی، اختلال کارکرد کلیوی یا کبدی، سابقه صرع، بیماری عصبی مزمن.

پرازی‌کوانتل (Praziquantel)

پرازی‌کوانتل در درمان عفونت ناشی از همه گونه‌های شیستوزوما و اکثر ترماتودها و سستودهای دیگر - از جمله سیستی سرکوز - مؤثر است. بی‌خطر بودن و مؤثربودن این دارو به صورت تک دوز خوراکی، آن را برای درمان گروهی چندین نوع عفونت، سودمند ساخته است.

فارماکولوژی پایه

پرازی‌کوانتل یک مشتق صناعی ایزوکینولین - پیرازین است. این دارو پس از مصرف خوراکی، به سرعت جذب می‌شود. فراهم‌زیستی آن حدود ۸۰٪ است. ۳-۱ ساعت پس از یک دوز درمانی، به غلظت سرمی حداکثر می‌رسد. غلظت پرازی‌کوانتل در مایع مغزی - نخاعی به ۲۰-۱۴٪ غلظت پلاسمایی دارو می‌رسد. حدود ۸۰٪ دارو به پروتئین‌های پلاسما متصل است. بیشتر دارو پس از گذر اول در کبد به سرعت به محصولات غیرفعال منو و پلی‌هیدروکسیله متابولیزه می‌شود. نیمه عمر دارو ۰/۸ تا ۱/۵ ساعت است. دفع عمدتاً از طریق کلیه‌ها (۸۰-۶۰٪) و صفرا (۳۵-۱۵٪) است. هنگامی که دارو همراه با یک غذای غنی از کربوهیدرات یا سایمتیدین مصرف شود، غلظت پلاسمایی آن افزایش می‌یابد؛ در صورت مصرف به همراه برخی از داروهای ضدصرع (فنی‌توئین، کاربامازپین) یا کورتیکواستروئیدها، فراهم زیستی آن به شدت کاهش خواهد یافت.

به نظر می‌رسد که پرازی‌کوانتل موجب افزایش نفوذپذیری غشاهای سلولی ترماتودها و سستودها به کلسیم می‌شود و موجب فلج، جابه‌جاشدن و مرگ آنها می‌گردد. در عفونت‌های شیستوزوم در حیوانات آزمایشگاهی، پرازی‌کوانتل بر روی کرم‌های بالغ و مراحل نابالغ مؤثر است و دارای آثار پیشگیرانه در برابر عفونت‌های سرکریایی می‌باشد.

کاربرد بالینی

قرص‌های پرازی‌کوانتل پس از غذا به همراه آب مصرف می‌شوند. این قرص‌ها را باید فوراً و بدون جویدن بلعید، زیرا طعم تلخ آنها می‌تواند موجب تهوع و استفراغ شود.

۱) شیستوزومیاز - پرازی‌کوانتل داروی انتخابی برای همه شکل‌های شیستوزومیاز است. دوز دارو 20mg/kg برای ۲ (*S. مانسونی* و *S. هماتوبیوم*) یا ۳ (*S. ژاپونیکوم* و *S. مکونگی*) بار در فاصله‌های ۶-۴ ساعته است. هنگامی که بیماران در ماه‌های ۳ تا ۶ ارزیابی شوند، میزان علاج زیادی (۷۵ تا ۹۵٪) به دست آمده است؛ در آنها که علاج نیافته‌اند، کاهش بارزی در شمارش تخم‌ها دیده می‌شود. این دارو در بزرگسالان و کودکان مؤثر است و بیماران در مرحله کبدی - طحالی بیماری پیشرفته، عموماً آن را خوب تحمل می‌کنند. هیچ رژیم استانداردی برای شیستوزومیاز حاد (سندرم کاتایاما) وجود ندارد، اما دوزهای استاندارد ذکر شده اغلب همراه با کورتیکواستروئیدها برای مهار التهاب ناشی از پاسخ ایمنی حاد و کرم‌های در حال مرگ توصیه می‌شوند. شواهد فزاینده موارد نادری از مقاومت دارویی را در *S.mansoni* نشان می‌دهند که ممکن است در پی دوره‌های درمانی درازمدت (مانند ۳ تا ۶ روز دوز استاندارد) یا درمان با اکسامنیکین دیده شود. کارآیی پرازی‌کوانتل برای پیشگیری از عفونت به اثبات نرسیده است.

۲) کلونورکیازیس، اوپیستورکیازیس، و پاراگونیمیازیس – دوز استاندارد ۲۵mg/kg سه بار در روز به مدت دو روز برای هر یک از این فلوک‌ها توصیه می‌شود.

۳) تنیازیس و دیفیلوبوتیریازیس – یک دوز منفرد ۱۰mg/kg–۵ از پرازی‌کوانتل موجب بهبودی تقریباً صد درصدی عفونت‌های *T. ساژیناتا*، *T. سولیوم* و *D. لاتوم* می‌گردد. در *T. سولیوم*، از آنجا که پرازی کوانتل تخم‌ها را نمی‌کشد، از نظر تئوریک ممکن است لاروهایی که در رودهٔ بزرگ از تخم‌ها آزاد می‌شوند. به دیواره روده نفوذ کرده و موجب سیستی‌سرکوزیس گردند، اما این خطر احتمالاً جزئی است.

۴) سیستی سرکوزیس عصبی – در حال حاضر آلبندازول داروی ترجیحی است، اما در شرایطی که استفاده از آن مناسب نبوده یا در دسترس نباشد، پرازی‌کوانتل دارای همان تأثیرگذاری است. موارد استفاده‌ی آن همانند آلبندازول می‌باشند. دوز پرازی-کوانتل ۱۰۰mg/kg در روز در ۳ دوز منقسم برای ۱ روز، و سپس ۵۰mg/kg در روز تا کامل شدن یک دورهٔ ۲ تا ۴ هفته‌ای می‌باشد. پاسخ‌های بالینی به درمان از بهبود سریع تشنج و یافته‌های دیگر نورولوژیک تا عدم پاسخ و حتی پیشرفت بیماری متغیرند. پرازی‌کوانتل (و نه آلبندازول) به هنگام استفاده همزمان با یک کورتیکواستروئید فراهمی زیستی کمتری دارد. توصیه‌های استفاده‌ی همزمان از داروی ضدکرم و استروئید در سیستی سرکوزیس عصبی متغیرند.

۵) هیمنولپیس نانا – پرازی‌کوانتل داروی انتخابی برای عفونت H nana و اولین دارویی است که بسیار مؤثر می‌باشد. یک دوز منفرد ۲۵mg/kg به کار می‌رود که پس از یک هفته تکرار می‌شود.

۶) بیماری هیداتید – در بیماری هیداتید، پرازی‌کوانتل پروتواسکولکس‌ها را می‌کشد، اما بر غشای زایا اثر نمی‌کند. پرازی-کوانتل به عنوان داروی کمکی در کنار آلبندازول به منظور محافظت علیه نشت کیست، قبل و بعد از جراحی مورد ارزیابی قرار گرفته است. پرازی کوانتل علاوه بر عملکرد مستقیم، غلظت پلاسمایی آلبندازول را نیز افزایش می‌دهد.

۷) انگل‌های دیگر – کارآزمایی‌های محدود با دوز ۲۵mg/kg سه بار در روز به مدت ۱ تا ۲ روز، نشان‌دهنده کارآیی زیاد پرازی-کوانتل بر فاسیولوپسیاز، متاگونیمیاز، و سایر شکل‌های هتروفیاز است. اما در فاسیولاز، پرازی‌کوانتل با دوزهای زیادی چون ۲۵mg/kg سه بار در روز به مدت ۳ تا ۷ روز، کارآیی نداشته است.

واکنش‌های نامطلوب، موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

عوارض جانبی خفیف و گذرا شایع هستند. این عوارض در عرض چند ساعت پس از مصرف شروع می‌شوند و ممکن است تا یک روز پابرجا بمانند. شایع‌ترین عوارض عبارتند از: سردرد، سرگیجه، خواب‌آلودگی و بی‌حالی؛ سایر عوارض عبارتند از: تهوع، استفراغ، درد شکمی، مدفوع شل، خارش، کهیر، درد مفصل، درد عضلانی و تب خفیف و افزایش خفیف و گذرای آنزیم‌های کبدی نیز گزارش شده است. تب خفیف، خارش و بثورات پوستی (ماکولی و کهیری) که گاهی با ائوزینوفیلی تشدید یافته همراه می‌باشد، ممکن است چندین روز پس از شروع درمان پدیدار شوند. این واکنش‌ها احتمالاً به دلیل آزادشدن پروتئین‌های بیگانه از کرم‌های در حال مرگ – و نه به دلیل سمیت مستقیم دارو – روی می‌دهند. شدت و فراوانی عوارض جانبی با افزایش دوز افزایش می‌یابند، به نحوی که در بیمارانی که دوز ۲۵mg/kg سه بار در یک روز می‌گیرند، این عوارض تا ۵۰٪ موارد اتفاق می‌افتند.

در سیستی سرکوز عصبی، ناهنجاری‌های نورولوژیک ممکن است توسط واکنش‌های التهابی اطراف انگل‌های در حال مرگ تشدید شوند. یافته‌های شایع در بیمارانی که کورتیکواستروئید دریافت نمی‌کنند، عبارتند از: سردرد، منتژیسموس، تهوع، استفراغ، تغییرات ذهنی و حملات تشنجی (غالباً همراه با افزایش پلیوسیتوز مایع مغزی – نخاعی)؛ این عوارض غالباً در حین تکمیل درمان یا مدت کوتاهی پس از آن روی می‌دهند. واکنش‌های شدید از قبیل آراکنوئیدیت، افزایش درجه حرارت بدن و افزایش فشار درون جمجمه‌ای نیز ممکن است روی دهند.. استفاده از کورتیکواستروئیدها به همراه پرازی‌کوانتل جهت کاهش پاسخ‌های التهابی در حین درمان سیستی سرکوزیس عصبی شایع است؛ اما این اقدام مورد اختلاف‌نظر است به خصوص با توجه به این یافته جدید که استروئیدها سطح پلاسمایی پرازی‌کوانتل را تا ۵۰٪ کاهش می‌دهند. استفاده از پرازی‌کوانتل در سیستی سرکوز چشمی ممنوع است، زیرا تخریب انگل در چشم ممکن است موجب آسیب ترمیم‌ناپذیر شود. برخی پزشکان در مورد کاربرد دارو در سیستی سرکوز عصبی نخاع نیز هشدار می‌دهند.

استفاده از پرازی‌کوانتل در اطفال بی‌خبر بود و به خوبی تحمل می‌شود. این دارو ترجیحاً در حین بارداری نباید به کار رود. از آنجا که این دارو موجب القای گیجی و خواب‌آلودگی می‌گردد، بیماران نباید در طی درمان رانندگی کنند و در مورد فعالیت‌هایی که نیاز به هماهنگی فیزیکی خاص و هوشیاری دارند باید به آنها هشدار داد.

پیرانتل پاموات (Pyrantel pamoate)

پیرانتل پاموات یک ضدکرم وسیع‌الطیف و بسیار مؤثر برای درمان عفونت‌های کرم سنجاقی، آسکاریس و *تریکوسترونژیلوس*

اوریبتالیس است. این دارو به طور متوسط بر هر دو گونه کرم قلابدار مؤثر است؛ اما در تریکوریاز یا استرونژیلوئیدیاز مؤثر نیست، اکسانتل پاموات - یک آنالوگ پیرانتل که در ایالات متحده در دسترس نیست - در درمان تریکوریاز تأثیر بهتری نسبت به سایر درمان‌های تک دارویی داشته و فعالیت آن در ترکیب با آلبندازول یا ایورمکتین در این مورد ارجح است. ترکیب پیرانتل / اکسانتل پاموات در دامپزشکی بسیار استفاده می‌شود و در بعضی از بیماری‌های انسانی نیز مورد مطالعه بوده است.

فارماکولوژی پایه

پیرانتل پاموات یک مشتق تتراهیدروپیریمیدین است. از آنجا که این دارو به مقدار ناچیز از دستگاه گوارش جذب می‌شود، عمدتاً بر ارگانیسم‌های درون روده مؤثر است. حداکثر سطح پلاسمایی پس از ۱ تا ۳ ساعت ایجاد می‌شود. بیش از نیمی از دوز تجویز شده، به صورت تغییرنیافته در مدفوع مشاهده می‌گردد. پیرانتل بر شکل‌های بالغ و نارس کرم‌های آسیب‌پذیر در مجرای روده مؤثر است، اما بر مراحل مهاجر درون بافت‌ها یا بر تخم‌ها مؤثر نیست. این دارو یک ماده مسدد عصبی - عضلانی است که باعث رهاسازی استیل کولین و مهار کولین‌استراز می‌شود. این عمل منجر به فلج کرم می‌شود که دفع از مجرای روده میزبان را در پی دارد.

کاربردهای بالینی

دوز استاندارد، 11mg(base)/kg است (حداکثر: 1g) که یک بار با یا بدون غذا داده می‌شود. برای کرم سنجاقی دوز پس از دو هفته تکرار می‌گردد. میزان علاج بیش از ۹۵٪ است. در آمریکا این دارو برای خوددرمانی به این منظور، در دسترس است.

یک دوز منفرد از پیرانتل، ۸۵ تا ۱۰۰٪ از موارد آسکاریازیس را درمان می‌کند. اگر تخم‌ها ۲ هفته بعد از درمان هنوز یافت شوند، درمان باید تکرار شود. برای عفونت‌های کرم قلابدار، دوز منفرد ممکن است در عفونت‌های خفیف مؤثر باشد، اما برای عفونت‌های شدید به خصوص با *N. آمریکانوس* برای دست یافتن به میزان علاج ۹۰٪، یک دوره ۳ روزه ضروری است. دوره درمانی را می‌توان پس از ۲ هفته تکرار نمود.

واکنش‌های نامطلوب، موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

عوارض جانبی ناشایع، خفیف و گذرا هستند. این عوارض عبارتند از: تهوع، استفراغ، اسهال، کرامپ‌های شکمی، سرگیجه، خواب‌آلودگی، سردرد، بی‌خوابی، بثورات، تب و ضعف. پیرانتل را در بیماران دچار اختلال کارکرد کبد باید با احتیاط به کار برد، زیرا افزایش گذرای ترانس‌آمینازها مشاهده شده است. تجربه‌ی استفاده از این دارو در دوران بارداری و در کودکان زیر ۲ سال محدود است.

تیابندازول (Thiabendazole)

تیابندازول یک داروی جایگزین برای ایورمکتین و آلبندازول در درمان استرونژیلوئیدیاز و لارو مهاجر جلدی است.

فارماکولوژی پایه

تیابندازول یک ترکیب بنزیمیدازول است. تیابندازول اگرچه یک داروی شلات‌کننده است که با تعدادی از فلزات - از جمله آهن - ترکیب‌های پایدار تشکیل می‌دهد، به کلسیم متصل نمی‌شود. تیابندازول پس از مصرف به سرعت جذب می‌شود. با یک دوز استاندارد، غلظت دارو در پلاسما در عرض ۱ تا ۲ ساعت، به حداکثر می‌رسد. نیمه عمر دارو ۱/۲ ساعت است. این دارو در کبد به طور تقریباً کامل به شکل ۵- هیدروکسی متابولیزه می‌شود. ۹۰٪ دارو از راه ادرار در عرض ۴۸ ساعت (عمدتاً به شکل کونژوگه با گلوکورونید یا سولفات) دفع می‌شود. تیابندازول از راه پوست نیز می‌تواند جذب شود. مکانیسم عمل تیابندازول احتمالاً همانند سایر بنزیمدازول‌ها (مهار سنتز میکروتوبول) است. این دارو در برخی انگل‌ها، اثرات تخم‌کشی دارد.

کاربرد بالینی

دوز استاندارد، 25mg/kg (حداکثر: 1/5g) دوبار در روز است. این دارو باید پس از غذا داده شود. قرص‌ها را باید به خوبی جوید، برای عفونت استرونژیلوئیدس، دوره‌ی درمان ۲ روز بوده و میزان علاج ۹۳٪ است. اگر لازم باشد دوره درمان را می‌توان یک هفته بعد تکرار کرد. در بیماران مبتلا به سندرم پرعفونتی (Hyperinfection) دوز استاندارد روزی دو بار به مدت ۵ تا ۷ روز ادامه داده می‌شود. برای لارو مهاجر جلدی، می‌توان کرم تیابندازول را به صورت موضعی به کار برد یا داروی خوراکی را برای ۲ روز تجویز کرد (اگرچه آلبندازول سمیت کمتری دارد و بنابراین ترجیح داده می‌شود).

واکنش‌های نامطلوب، موارد منع مصرف و احتیاط‌ها

تیابندازول نسبت به سایر بنزیمیدازول‌ها بسیار سمی‌تر است و نسبت به ایورمکتین سمیت بیشتری دارد؛ بنابراین داروهای دیگر امروزه برای اغلب موارد ترجیح داده می‌شوند. عوارض جانبی شایع عبارتند از: سرگیجه، بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ. عوارض کمتر شایع عبارتند از: درد اپیگاستر، کرامپ‌های شکمی، اسهال، خارش، سردرد، خواب‌آلودگی و سایر علایم عصبی - روانی. نارسایی کبدی برگشت‌ناپذیر و همچنین سندرم کشنده استیونس - جانسون

گزارش شده‌اند. تجربه استفاده از تیابندازول در کودکان با وزن کمتر از ۱۵kg محدود است. همچنین مصرف آن در بارداری یا در حضور بیماری کبدی یا کلیوی ممنوع می‌باشد.

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Albendazole	Albenza
Bithionol	Bitin
Diethylcarbamazine	Hetrazan
Ivermectin	Mectizan, Stromectol
Mebendazole	Generic, Vermox
Metrifonate	Trichlorfon, Bilarcil
Niclosamide	Niclocide
Oxamniquine	Vansil, Mansil
Oxantel pamoate	Quantrel
Oxantel/pyrantel pamoate	Telopar
Piperazine	Generic, Vermizine
Praziquantel	Biltricide; others outside the USA
Pyrantel pamoate	Ascarel, Pamix, Pin Rid, Pin-X
Thiabendazole	Mintezol

منابع

Ashrafi K et al: Fascioliasis: A worldwide parasitic disease of importance in travel medicine. Travel Med Infect Dis 2014;12:636.

Bagheri H et al: Adverse drug reactions to anthelmintics. Ann Pharmacother 2004;38:383.

Brunetti E, White AC Jr: Cestode infestations: Hydatid disease and cysticercosis. Infect Dis Clin North Am 2012;26:421.

Colley DG et al: Human schistosomiasis. Lancet 2014;383:2253.

Danso-Appiah A et al: Drugs for treating *Schistosoma mansoni* infection. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD000528.

Debrah AY et al: Doxycycline leads to sterility and enhanced killing of female *Onchocerca volvulus* worms in an area with persistent microfilaridermia after repeated ivermectin treatment: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Clin Infect Dis 2015;61:517.

Del Brutto OH: Clinical management of neurocysticercosis. Expert Rev Neurother 2014;14:389.

Fox LM: Ivermectin: Uses and impact 20 years on. Curr Opin Infect Dis 2006; 19:588.

Fürst T et al: Manifestation, diagnosis, and management of foodborne trematodiasis. BMJ 2012;344:e4093.

Garcia HH et al: Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: A double-blind, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2014;14:687.

Henriquez-Camacho C et al: Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. Cochrane Database Syst Rev 2016:CD007745.

Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG: Antiparasitic therapy. Mayo Clin Proc 2011;86:561.

Keiser J, Utzinger J: Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. JAMA 2008;299:1937.

Kincaid L et al: Management of imported cutaneous larva migrans: A case series and mini-review. Travel Med Infect Dis 2015;13:382.

Knopp S et al: Albendazole and mebendazole administered alone or in combination with ivermectin against Trichuris trichiura: A randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2010;51:1420.

Knopp S et al: Nematode infections: Filariases. Infect Dis Clin North Am 2012;26:359.

Knopp S et al: Nematode infections: Soil-transmitted helminths and trichinella. Infect Dis Clin North Am 2012;26:341.

Levecke B et al: Assessment of anthelmintic efficacy of mebendazole in school children in six countries where soil-transmitted helminths are endemic. PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e3204.

Matthaiou DK et al: Albendazole versus praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: A meta-analysis of comparative trials. PLoS Negl Trop Dis 2008;2:e194.

McManus DP et al: Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. BMJ 2012;344:e3866.

Medical Letter: Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 2013; Supplement.

Mejia R, Nutman TB: Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. Curr Opin Infect Dis 2012;25:458.

Metzger WG, Mordmüller B: *Loa loa*-does it deserve to be neglected? Lancet Infect Dis 2014;14:353.

Moser W et al: Efficacy and safety of oxantel pamoate in school-aged children infected with *Trichuris trichiura* on Pemba Island, Tanzania: A parallel, randomised, controlled, dose-ranging study. Lancet Infect Dis 2016;16:53.

Nash TE, Garcia HH: Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. Nat Rev Neurol 2011;7:584.

Olveda RM et al: Efficacy and safety of praziquantel for the treatment of human schistosomiasis during pregnancy: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2016;16:199.

Pawluk SA et al: A review of pharmacokinetic drug-drug interactions with the anthelmintic medications albendazole and mebendazole. Clin Pharmacokinet 2015;54:371.

Qian MB, et al: Clonorchiasis. Lancet 2016;387:800.

Reddy M et al: Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases: A systematic review. JAMA 2007;298:1911.

Soukhathammavong PA et al: Low efficacy of single-dose albendazole and mebendazole against hookworm and effect on concomitant helminth infection in Lao PDR. PLoS Negl Trop Dis 2012;6:e1417.

Speich B et al: Efficacy and safety of albendazole plus ivermectin, albendazole plus mebendazole, albendazole plus oxantel pamoate, and mebendazole alone against *Trichuris trichiura* and concomitant soil-transmitted helminth infections: A four-arm, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2015;15:277.

Speich B et al: Oxantel pamoate-albendazole for *Trichuris trichiura* infection. N Engl J Med 2014;370:610.

Steinmann P et al: Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and *Taenia* spp.: A randomized controlled trial. PLoS One 2011;6:e25003.

Supali T et al: Doxycycline treatment of *Brugia malayi*-infected persons reduces microfilaremia and adverse reactions after diethylcarbamazine and albendazole treatment. Clin Infect Dis 2008;46:1385.

Tamarozzi F et al: Acceptance of standardized ultrasound classification, use of albendazole, and long-term follow-up in clinical management of cystic echinococcosis: A systematic review. Curr Opin Infect Dis 2014;27:425.

Taylor MJ et al: Lymphatic filariasis and onchocerciasis. Lancet 2010;376:1175.

Zwang J, Olliaro PL: Clinical efficacy and tolerability of praziquantel for intestinal and urinary schistosomiasis-a meta-analysis of comparative and non-comparative clinical trials. PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e3286.

پاسخ مطالعهٔ موردی

تظاهرات بیمار قویاً به نفع بیماری کیست هیداتید (عفونت با *اکی‌نوکوکوس گرانولوزوس*) است. این بیماری توسط تخم‌های موجود در مدفوع سگ (هایی که با چهارپایان در تماس هستند)، منتقل می‌شود. سایر علل تجمعات مایعی کبد عبارتند از آبسه‌های آمیبی یا چرکی کبد، اما این تجمعات معمولاً ظاهراً کیستی ندارند. در مورد اکی‌نوکوکوزیس، ضایعه کیستی تیپیک و سرولوژی مثبت از تشخیص حمایت می‌کنند و درمان معمولاً شامل آلبندازول همراه با جراحی یا آسپیراسیون از راه پوست می‌باشد. یکی از رویکردها درمان با آلبندازول و به دنبال آن آسپیراسیون جهت تأیید تشخیص است؛ در صورت تأیید، اکثر کرم‌های آلوده کننده خارج می‌شوند.

فصل

۵۴

شیمی درمانی سرطان

Edward Chu, MD

مطالعه‌ی موردی

یک مرد ۵۵ ساله به دلیل خستگی فزاینده، ۷ کیلوگرم کاهش وزن و کم خونی میکروسیتیک مراجعه کرده است. کولونوسکوپی یک توده را در کولون صعودی نشان می‌دهد و بیوپسی سرطان کولون کاملاً تمایزیافته (CRC) را تأیید می‌کند. بیمار در مرحلهٔ III سرطان کولون همراه با درگیری پنج غده لنفاوی مثبت می‌باشد و تحت جراحی قرار می‌گیرد. بیمار پس از جراحی کاملاً سرحال بود و هیچ شکایتی ندارد. پیش‌آگهی این بیمار چگونه است؟ آیا او به شیمی درمانی نیاز دارد؟ بیمار ۵- فلورواوراسیل، لوکووورین و اکسالی‌پلاتین (FOLFOX) دریافت می‌کند. یک هفته پس از اولین دوره شیمی درمانی، بیمار به عوارض شدید (سرکوب مغز استخوان، اسهال، و تغییر وضعیت ذهنی) دچار می‌شود. محتمل‌ترین توجیه برای این عوارض چیست؟ آیا تست‌های ژنتیکی نقشی در تعیین علت عوارض مذکور دارند؟

در سال ۲۰۱۶ تقریباً ۱/۸ میلیون مورد جدید سرطان در آمریکا شناخته شده بود و تقریباً ۶۰۰۰۰۰ نفر بر اثر این بیماری خواهند مرد. سرطان دومین علت مرگ و میر ناشی از بیماری‌ها در ایالات متحده بود و مسئول یکی از هر ۴ مورد مرگ‌ومیر است. سرطان یک بیماری است که با از دست دادن مکانیسم‌های طبیعی کنترلی مشخص می‌گردد که بقا، تکثیر و تمایز سلول‌ها را تضمین می‌کنند. سلول‌هایی که دستخوش استحالهٔ نئوپلاستیک قرار می‌گیرند، معمولاً آنتی‌ژن‌های سطحی را بروز می‌دهند که ممکن است از نوع جنینی معمول باشند، سایر علائم عدم بلوغ ظاهری را نشان دهند، یا به اختلالات کروموزومی کیفی یا کمی دچار شوند (از جمله جابجایی‌های مختلف یا وجود توالی‌های ژنی تکثیریافته). امروزه می‌دانیم که زیرگروه کوچکی از سلول‌ها موسوم به *سلول‌های بنیادین تومور*، در داخل یک تودهٔ توموری قرار دارند. آنها علاوه بر این که دستخوش چرخه‌های مکرر تکثیر قرار می‌گیرند، به محل‌های دوردست در بدن مهاجرت می‌کنند تا کلنی‌هایی را در اعضای مختلف تشکیل دهند که این فرآیند، *متاستاز* نامیده می‌شوند. به این ترتیب، این سلول‌های بنیادین تومور توان تشکیل کلنی دارند و مشخصهٔ آنها، اختلالات کروموزومی است که ناپایداری ژنتیکی آنها را (که به انتخاب پیش‌رونده‌ی زیرگروه‌هایی که بهتر می‌توانند در محیط بدن میزبان که دارای انواع متعددی از سلول‌هاست منجر می‌شود) نشان می‌دهد. ناپایداری ژنتیکی به این سلول‌ها اجازه می‌دهد که نسبت به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی نیز مقاومت نشان دهند. فرایندهای تهاجمی و متاستاز و همچنین یک سری اختلالات متابولیک ناشی از سرطان، موجب بیماری و سرانجام مرگ بیمار در نتیجه‌ی تومور می‌شوند، مگر آن که بتوان توسط درمان، نئوپلاسم را ریشه‌کن نمود.

علل سرطان

میزان بروز، انتشار جغرافیایی و نحوهٔ رفتار انواع خاص سرطان در ارتباط با عوامل متعدد شامل جنس، سن، نژاد، زمینهٔ ژنتیک و قرارگرفتن در معرض مواد سرطان‌زای محیط است. از این عوامل،

حروف اختصاری

FAC	۵- فلورواوراسیل، دوکسوروبیسین (آدریامایسین، هیدروکسی دانوروبیسین)، سیکلوفسفامید
FEC	۵- فلورواوراسیل، اپیروبیسین، سیکلوفسفامید
5-FU	۵- فلورواوراسیل
FOLFIRI	۵- فلورواوراسیل، لوکوورین، ایرینوتکان
FOLFOX	۵- فلورواوراسیل، لوکوورین، اکسالی‌پلاتین
MP	ملفالان، پردنیزون
6-MP	۶- مرکاپتوپورین
MOPP	مکلورتامین، وین‌کریستین (اونکووین)، پروکاربازین، پردنیزون
MTX	متوترکسات
NSCLC	سرطان غیرسلول کوچک در ریه
PCV	پروکاربازین، لوموستین، وین‌کریستین
PEB	سیس پلاتین (پلاتینیوم)، اتوپوزید، بلئومایسین
6-TG	۶- تیوگوانین
VAD	وین‌کریستین، دوکسوروبیسین (آدریامایسین، هیدروکسی‌دانوروبیسین)، دگزامتازون
XELOX	کاپسیتابین، اکسالی‌پلاتین
ABVD	دوکسوروبیسین (آدریامایسین، هیدروکسی دانوروبیسین)، بلئومایسین، وین‌بلاستین، داکاربازین
BCNU	کارموستین
CCNU	لوموستین
CRC	سرطان کولورکتال
CHOP	سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین (هیدروکسی دانوروبیسین، آدریامایسین)، وین‌کریستین [اونکووین]، پردنیزون
CMF	سیکلوفسفامید، متوترکسات، فلورواوراسیل
COP	سیکلوفسفامید، وین‌کریستین (اونکووین)، پردنیزون
IFL	ایرینوتکان، فلورواوراسیل، لکوورین

احتمالاً **مواجهه‌ی محیطی** مهمترین آنهاست. ثابت شده که تماس با پرتو یونیزان، یک عامل خطرساز مهم برای انواعی از سرطان، از جمله لوسمی‌های حاد، سرطان تیرویید، سرطان پستان، سرطان ریه، سارکوم بافت نرم و سرطان‌های سلول پایه (basal) و سلول سنگفرشی پوست می‌باشد. مواد سرطان‌زای شیمیایی (مخصوصاً آنها که در دود سیگار موجود است) همچنین موادی مثل رنگ‌های آزو، آفلاتوکسین‌ها، آزبست، بنزن و رادون به طور واضح مسئول القای طیف گسترده‌ای از سرطان در انسان قلمداد شده‌اند.

ویروس‌های متعددی در برخی انواع سرطان‌های انسان مقصر شناخته شده‌اند. به عنوان مثال، ویروس‌های هپاتیت B (HBV) و C (HCV) با بروز سرطان سلول کبدی مرتبط هستند؛ HIV با لنفوم‌های هوچکین و غیرهوچکین؛ پاپیلوماویروس (HPV) انسانی با سرطان سرویکس، مقعد و آلت تناسلی و حلق دهانی در سر و گردن و ویروس اپشتین - بار (که به عنوان ویروس هرپس انسانی ۴، ۴- HHV نیز شناخته می‌شود) با سرطان نازوفارنکس، لنفوم بورکیت و هوچکین مرتبط است و ویروس پولیومای سلول مرکل (MCV) سبب سرطان سلول مرکل می‌شود که سرطان پوست نادر ولی تهاجمی است. نحوهٔ نمود نئوپلازی ناشی از ویروس احتمالاً به عوامل دیگر میزبان و محیط که فرایند تغییر شکل را تحت تأثیر قرار می‌دهند، بستگی دارد. ژن‌های سلولی شناسایی شده‌اند که همولوگ ژن‌های تغییر شکل دهندهٔ رتروویروس‌ها (خانواده‌ای از ویروس‌های RNAدار) بوده و موجب تغییر شکل انکوژنی (سرطان‌زا) می‌گردند. مشخص گردیده که ظاهراً این ژن‌های سلول‌های پستانداران، موسوم به **انکوژن‌ها**، کدکننده عوامل رشد اختصاصی و گیرنده‌های آنها بوده و ممکن است تقویت شده (افزایش تعداد نسخه‌های ژن) یا دگرگون شوند که هر دو مورد می‌توانند به بیان بیش از حد آنها در ساختمان سلول‌های بدخیم منجر شوند. خانوادهٔ ژن‌های *bcl-2* گروهی از ژن‌های پیش‌بقایی[1] هستند که با مهار مستقیم آپوپتوز، مسیری مهم که مرگ سلول را برنامه‌ریزی می‌کند، باعث بقا می‌شوند.

گروه دیگری از ژن‌ها، **ژن‌های مهارکنندهٔ تومور**، ممکن است حذف شوند یا جهش پیدا کنند که نتیجهٔ آن تغییر نئوپلاستیک می‌باشد. ژن *p53* بیش از سایر ژن‌های مهارکنندهٔ تومور مورد مطالعه قرار گرفته و ژن سالم وحشی نقش مهمی در مهار استحالهٔ نئوپلاستیک ایفا می‌کند. مطالعات نشان داده که ژن *p53* در ۵۰٪ از تومورهای توپر انسان شامل کبد، پستان، کولون، ریه، گردن رحم، مثانه، پروستات و پوست، جهش یافته است.

روش‌های درمان سرطان

با استفاده از روش‌های فعلی درمان، یک سوم از بیماران با درمان موضعی (مثل جراحی یا پرتودرمانی) بهبود می‌یابند؛ این درمان‌ها در صورتی که تومور در زمان درمان متاستاز پیدا نکرده باشد، مؤثر خواهند بود. تشخیص زودرس‌تر می‌تواند منجر به افزایش موارد بهبود بیماران با استفاده از چنین درمان موضعی شود؛ اما در مابقی موارد، وقوع زودرس میکرومتاستاز مشخصه‌ای می‌باشد، به این مفهوم که یک برخورد سیستمیک با شیمی‌درمانی جهت معالجهٔ مؤثر سرطان لازم خواهد بود. در بیماران دارای تومورهای موضعی

1. Pro-survival

پیشرفته، شیمی‌درمانی غالباً همراه با پرتودرمانی برای فراهم ساختن امکان عمل جراحی متعاقب، همراه می‌شود و این روش ترکیبی منجر به بهبود نتایج بالینی گردیده است. در حال حاضر، حدود ۵۰٪ بیماران دچار سرطان که در مراحل اولیه تشخیص داده شده است را می‌توان بهبود بخشید، در حالی که شیمی‌درمانی به تنهایی در حدود کمتر از ۱۰٪ تمام سرطان‌هایی که در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند علاج‌بخش می‌باشد.

در حال حاضر، شیمی‌درمانی در سه حیطه‌ی بالینی اصلی به کار می‌رود. ۱) درمان القایی اولیه برای بیماری‌های پیشرفته یا سرطان‌هایی که هیچ درمان کارآمد دیگری برای آنها موجود نیست، ۲) درمان Neoadjuvant در بیماران دارای بیماری متاستازنیافته که انواع درمان‌های موضعی مثل جراحی یا پرتودرمانی (یا هردو) به تنهایی برای آنها ناکافی است، ۳) به عنوان درمان adjuvant برای روش‌های درمانی موضعی شامل جراحی، پرتودرمانی یا هر دو.

Primary chemotherapy به دارودرمانی به عنوان درمان اصلی در بیمارانی اطلاق می‌شود که سرطان پیشرفته در آنها، هیچ درمان جایگزینی نداشته باشد. این رویکرد اصلی در درمان افراد مبتلا به بیماری متاستاتیک پیشرفته است و اهداف آن در اکثر موارد عبارتند از کاهش علایم ناشی از تومور، ارتقای کیفیت کلی زندگی، و به تأخیرانداختن پیشرفت تومور. مطالعات در طیف گسترده‌ای از تومورهای توپر نشان داده که شیمی‌درمانی در افراد مبتلا به بیماری پیشرفته در مقایسه با درمان حمایتی، میزان بقا را افزایش می‌دهد که این موضوع پایه‌ای استوار برای شروع زودهنگام دارودرمانی می‌باشد. با این حال، شیمی‌درمانی سرطان در گروه کوچکی از افراد مبتلا به بیماری پیشرفته موجب درمان قطعی می‌شود. در بزرگسالان، این سرطان‌های قابل علاج عبارتند از لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، لوسمی میلوژن حاد، سرطان سلول-زایا، و کوریوکارسینوم. سرطان‌های قابل علاج در اطفال عبارتند از لوسمی لنفوبلاستیک حاد، لنفوم بورکیت، تومور ویلمز و رابدومیوسارکوم رویانی.

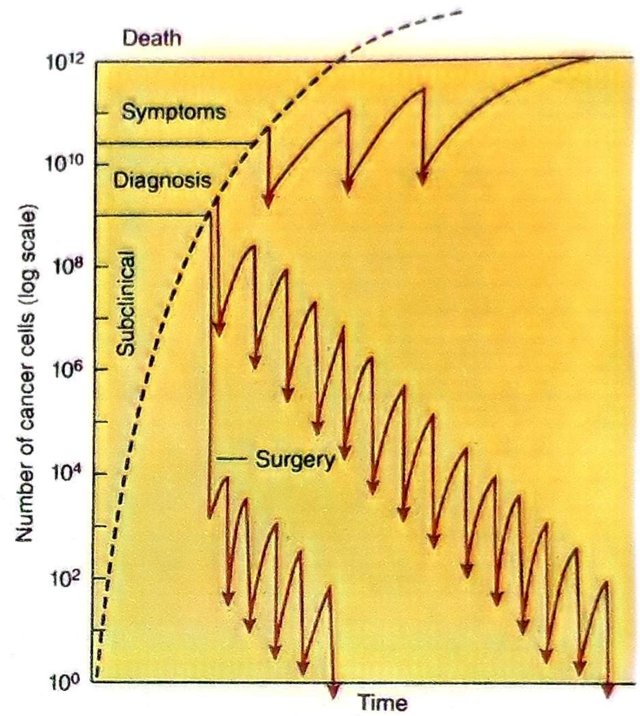
Neoadjuvant chemotherapy به شیمی‌درمانی در بیمارانی اطلاق می‌شود که یک تومور موضعی دارند و درمان‌های موضعی جایگزین (مانند جراحی) برای آن وجود دارد، اما چنین درمان‌هایی به طور کامل مؤثر نیست. در حال حاضر، neoadjuvant therapy اغلب برای درمان سرطان مقعد، سرطان مثانه، سرطان پستان، سرطان مری، سرطان حنجره، سرطان ریهٔ غیرسلول کوچک موضعی پیشرفته (NSCLC)، سارکوم استئوژنیک، سرطان پیشرفته کولون فاقد متاستاز به کار می‌رود. در مورد برخی از این بیماری‌ها (نظیر سرطان مقعد، سرطان مری و معده، سرطان حنجره، NCSLC و سرطان رکتوم). فایدهٔ بالینی بهینه زمانی حاصل می‌شود که شیمی‌درمانی با پرتودرمانی (خواه همزمان یا به طور متوالی) انجام گیرد. هدف از رویکرد Neoadjuvant، کاهش دادن اندازه‌ی تومور اولیه برای تسهیل انجام عمل جراحی و تأثیر بیشتر آن است. در ضمن در بعضی موارد مثل سرطان رکتوم یا حنجره، تجویز روش درمانی ترکیبی، قبل از جراحی می‌تواند منجر به حفظ اندام‌هایی حیاتی مثل حنجره یا رکتوم شود. در بسیاری از موارد، شیمی‌درمانی اضافه بر سازمان نیز معمولاً ۴-۳ ماه بعد از انجام عمل جراحی انجام می‌شود.

یکی از مهم‌ترین نقش‌های شیمی‌درمانی سرطان، کمک به روش‌های درمانی موضعی نظیر جراحی است که آن را *adjuvant therapy* (شیمی‌درمانی کمکی) می‌نامند. هدف از شیمی‌درمانی در این شرایط (بعد از انجام عمل جراحی)، کاهش احتمال عود موضعی و سیستمیک و بهبود بقای بیماران است. به طور کلی، اگر شیمی درمانی بالینی با دوز و برنامهٔ متناسب بعد از خارج ساختن تومور اولیه به کمک جراحی انجام شود، احتمال درمان قطعی بیماری پیشرفته وجود دارد. شیمی‌درمانی کمکی در افزایش بقای عاری از بیماری (DFS) و بقای کلی (OS) در بیماران مبتلا به سرطان پستان، سرطان کولون، سرطان معده، سرطان ریه غیرسلول کوچک (NSCLC)، تومور ویلمز، آستروسیتوم آناپلاستیک و سارکوم استئوژنیک مؤثر است. آن گروه از بیماران مبتلا به ملانوم بدخیم اولیه که در معرض خطر زیاد عود موضعی یا متاستاز قرار دارند، از درمان کمکی با ماده‌ی زیستی اینترفرون آلفا (IFN-α) منتفع خواهند شد، هر چند برای دستیابی به حداکثر تأثیر بالینی، درمان باید به مدت یک سال ادامه یابد. در نهایت، داروهای ضدهورمونی تاموکسیفن، آناستروزول و لتروزول در درمان کمکی زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه که سلول‌های آن واجد گیرندهٔ استروژن است مؤثر هستند (فصل ۴۰). با این حال، از آن جایی که این داروها سیتوستاتیک هستند نه سیتوسیدال[1]، آنها را باید برای مدتی طولانی (۵ سال) تجویز کرد.

نقش کینتیک‌های چرخهٔ سلولی و تأثیر ضدسرطان

اصول مهم کینتیک‌های چرخهٔ سلولی، نخستین بار با استفاده از مدل آزمایشگاهی لوسمی L1210 موش معرفی شد (شکل ۱-۵۴). با این حال، درمان دارویی سرطان‌های انسان به درک صحیح از تفاوت‌های بین مشخصات این لوسمی جوندگان با سرطان‌های انسان و نیز درک تفاوت‌ها در سرعت رشد بافت‌های هدف سالم بین موش و انسان نیاز دارد. به عنوان مثال، L1210 یک لوسمی سریع‌الرشد و دارای درصد زیادی از سلول‌های سازندهٔ DNA

۱. مترجم: در کاهش تکثیر سلول‌ها نقش دارند و آنها را از بین نمی‌برند.



شکل ۱-۵۴. فرضیهٔ «کشندگی لگاریتمی». ارتباط تعداد سلول‌های تومور با زمان تشخیص، علایم درمان و طول مدت حیات. سه رهیافت متفاوت درمان دارویی جهت مقایسه با سیر رشد تومور بدون دریافت درمان (خط‌چین) نشان داده شده‌اند. در پروتکل طرح شده در بالای نمودار، درمان با دفعات کمتر (مشخص شده با فلش‌ها) داده می‌شود و نتیجه به صورت طولانی شدن حیات اما عود علایم در فواصل بین درمان و مرگ نهایی بیمار، نشان داده شده. شیمی درمانی ترکیبی طرح شده در بخش میانی، زودتر شروع می‌شود و شدیدتر می‌باشد. کشته شدن سلول‌های تومور از رشد مجدد تجاوز می‌کند، مقاومت دارویی ایجاد نمی‌شود و «بهبود» حاصل می‌گردد. در این نمونه، درمان به مدت طولانی پس از ناپدیدشدن همهٔ شواهد بالینی سرطان (۳-۱ سال) ادامه یافته است. این رهیافت در درمان لوسمی حاد کودکان، سرطان‌های بیضه و بیماری هوچکین، مؤثر شناخته شده است. در طرح درمانی نزدیک پایین نمودار، از جراحی زودرس برای خارج نمودن تومور اولیه و شیمی‌درمانی شدید کمکی به مدت طولانی استفاده شده (تا قریب به ۱ سال) تا سلول‌های باقیمانده از تومور که میکرومتاستازهای نهفته را تشکیل می‌دهند، ریشه‌کن گردند.

(اندازه‌گیری شده از طریق میزان برداشت تیمیدین سه‌تایی – عامل نشان‌دار شده –) است. از آنجایی که لوسمی L1210 کسر رشد ۱۰۰٪ دارد (یعنی تمام سلول‌های آن فعالانه از خلال چرخه سلولی عبور می‌کنند)، چرخهٔ سلولی آن پایدار و قابل پیش‌بینی است. براساس مدل L1210 موشی، اثرات سیتوتوکسیک داروهای ضدسرطان، از کینتیک لگاریتمی در کشتن سلول‌ها پیروی می‌کنند. به طور کلی، می‌توان پیش‌بینی کرد که هر دارو کسر ثابتی از سلول‌ها (نه تعداد ثابتی از سلول‌ها) را می‌کشد.

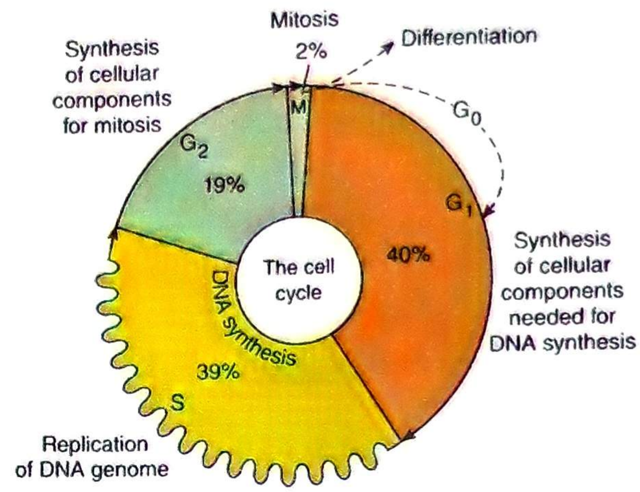
لذا اگر یک دارو ۳ لگاریتم از سلول‌های سرطانی را بکشد و تعداد سلول‌های تومور را از 10^{10} به 10^{7} برساند، همان دوز از دارو تعداد سلول‌های تومور را از 10^{5} به 10^{2} کاهش می‌دهد. به این ترتیب، کشتن سلول‌ها به صورت درصدی از کل (فارغ از اندازه‌ی تومور) است. این مدل، اصل بنیادین شیمی‌درمانی – رابطهٔ معکوس بین تعداد سلول‌ها و علاج‌پذیری – را اثبات می‌کند که با مدل لوسمی L1210 موشی ثابت شده است و این رابطه واضحاً با بدخیمی‌های خونی مثل لوسمی‌ها و لنفوم‌های حاد قابل تعمیم است.

اگرچه رشد لوسمی‌های موش تقلیدی از کینتیک سلولی نمایی است، مطالعات ریاضی نشان می‌دهند که اکثر تومورهای توپر انسان با چنین روش نمایی رشد نمی‌کنند. به طور کلی، داده‌های تجربی در سرطان‌های توپر انسان از رشد و پسرفت تومور بر اساس مدل Gompertzian حمایت می‌کنند. اختلاف اساسی بین رشد Gompertzian و نمایی در این است که در کینتیک Gompertzian ، کسر رشد تومور ثابت نیست، بلکه با گذشت زمان به صورت نمایی کاهش می‌یابد (الگوی رشد نمایی با کندی رشد به دلیل محدودیت‌ها در خونرسانی و سایر عوامل، تعدیل می‌شود). کسر رشد زمانی به اوج می‌رسد که تومور به حدود یک سوم حداکثر اندازهٔ خود برسد. براساس مدل Gompertzian، وقتی یک بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته تحت درمان قرار می‌گیرد، تودهٔ تومور بزرگتر، کسر رشد آن کمتر، و لذا کسر سلول‌های کشته شده کوچک است. یک ویژگی مهم رشد Gompertzian این است که پاسخ به شیمی‌درمانی در تومورهای حساس به دارو، تا حد زیادی به این عامل بستگی دارد که تومور در چه جایی از منحنی رشد خاص خود قرار دارد.

با توجه به کینتیک سلولی و جمعیتی سلول‌های سرطانی می‌توان تا حدی دریافت که چرا کارآیی اکثر داروهای ضدسرطان موجود، محدود است. خلاصه‌ای شماتیک از کینتیک چرخهٔ سلولی در شکل ۲-۵۴ آمده است. این موضوع در مکانیسم اثر، اندیکاسیون‌ها و برنامه‌ریزی داروهای اختصاصی چرخهٔ سلول (CCS) و داروهای غیراختصاصی چرخهٔ سلول (CCNS) اهمیت دارد. مواردی که در این دو گروه اصلی جای می‌گیرند در جدول ۱-۵۴ خلاصه شده‌اند.

نقش درمان‌های ترکیبی

به جز موارد استثنایی (مانند کوریوکارسینوم و لنفوم بورکیت)، تجویز تنها یک دارو توانایی علاج سرطان را در مراحل پیشرفته ندارد. در دهه‌های ۱۹۶۰ و اوایل ۱۹۷۰، رژیم‌های دارویی ترکیبی براساس مکانیسم بیوشیمیایی اثر داروهای ضدسرطان در دسترس (نه کارآیی بالینی آنها) طراحی شدند. اکثر این رژیم‌ها فاقد اثر



شکل ۲-۵۴. چرخهٔ سلولی و سرطان. یک نمایش فرضی از مراحل چرخهٔ سلولی که همهٔ سلول‌ها (طبیعی و نئوپلازی) باید قبل از تقسیم سلولی و حین آن، طی نمایند. درصدهای ارایه شده، نمایانگر درصد تقریبی زمان طی شده در هر مرحله توسط یک سلول بدخیم معمول (تیپیک) هستند. اما طول مدت G1 می‌تواند بسیار متغیر باشد. خیلی از داروهای مؤثر ضدسرطان، اثرشان را بر روی سلول‌هایی که چرخهٔ سلولی را طی می‌نمایند، اعمال می‌کنند و موسوم به داروهای مختص چرخهٔ سلولی (CCS) هستند (جدول ۱-۵۴). گروه دوم داروها، موسوم به داروهای غیراختصاصی چرخهٔ سلولی (CCNS)، می‌توانند سلول‌های تومور را چه در چرخه بوده و چه در کمپارتمان G0 در استراحت باشند، نابود نمایند. داروهای CCNS می‌توانند سلول‌های G0 و در داخل چرخه، هر دو را بکشند (اگرچه سلول‌های در چرخه، حساس‌ترند).

مطلوب بودند. حیطه‌ی شیمی‌درمانی ترکیبی مؤثر زمانی ابداع شد که تعدادی از داروهای فعال از کلاس‌های مختلف، به شکل همزمان برای درمان لوسمی‌های حاد و لنفوم‌ها به کار رفتند. در پی این موفقیت اولیه در درمان بدخیمی‌های خونی، شیمی‌درمانی ترکیبی برای درمان تومورهای توپر توسعه یافت.

استفاده از شیمی‌درمانی ترکیبی به چند دلیل با اهمیت است. اولاً این روشی برای به حداکثر رسیدن تعداد سلول‌های کشته شده در داخل طیف سمیت قابل تحمل هر دارو توسط بیمار تا زمانی که دوزهای تجویزی تغییر نکرده است، می‌باشد. ثانیاً این روش طیف گسترده‌تری از تعامل بین داروها و سلول‌های تومور واجد اختلالات ژنتیکی متفاوت در یک جمعیت ناهمگن از سلول‌ها فراهم می‌کند. نهایتاً این روش ممکن است از ایجاد مقاومت دارویی در سلول‌ها پیشگیری کند (یا روند آن را آهسته سازد). اصول مشابهی در درمان برخی از عفونت‌های مزمن (مانند HIV و سل) حکمفرما است.

اصول معینی در گزینش داروها برای دستیابی به مؤثرترین ترکیبات دارویی وجود دارند، که الگوهایی را برای ساخت برنامه‌های درمانی جدید به وسیله‌ی داروها فراهم می‌سازند.

۱. **کارآیی:** تنها باید داروهایی را در ترکیب انتخاب کرد که به تنهایی بتوانند تا حدودی بر تومور موردنظر تأثیر گذارند. حتی‌الامکان داروهایی که باعث پسرفت کامل در بخشی از بیماران می‌شوند، نه داروهایی که تنها پاسخ نسبی را ایجاد می‌کنند، باید به کار روند.

۲. **سمیت:** اگر چند دارو از یک کلاس در دسترس بوده و به

جدول ۱-۵۴. تأثیرات گروههای اصلی داروهای ضدسرطان بر چرخه سلولی

داروهای اختصاصی چرخه سلولی (CCS)	داروهای غیراختصاصی چرخه سلولی (CCNS)
آنتی‌متابولیت‌ها (مرحله S)	**عوامل آلکیله کننده**
کاپسیتابین	آلترتامین
کلادریبین	بنداموستین
کلوفارابین	بوسولفان
سیتارابین (ara-C)	کارموستین
فلودارابین	کلرامبوسیل
5 – فلواوراسیل (5-FU)	سیکلوفسفامید
جمسیتابین	داکاربازین
6 – مرکاپتوپورین (6-MP)	لوموستین
متوترکسات (MTX)	مکلورتامین
نلارابین	ملفالان
پرالاترکستات	تموزولومید
6 – تیوگوانین (6-TG)	تیوتپا
مهارکننده‌های توپوایزومراز II (مرحله G_1 و S)	**آنتی‌بیوتیک‌های ضدتومور** داکتینومایسین
اتوپوزید	میتومایسین
مهارکننده‌های توپوایزومراز I (کامپتوتسین‌ها، مرحله M و G_2)	**آنالوگ‌های پلاتینیوم** کاربوپلاتین سیس‌پلاتین اوکسالی پلاتین
ایرینوتکان	
توپوتکان	
تاکسان‌ها (مرحله M)	**آنتراسیکلین‌ها**
پاکلی‌تاکسل متصل به آلبومین	دانوروبیسین
دوستاکسل	دوکسوروبیسین
کابازی تاکسل	اپی‌روبیسین
پاکلی‌تاکسل	ایداروبیسین
	میتوکسانترون
آلکالوئیدهای وینکا (مرحله M)	
وین‌بلاستین	
وین‌کریستین	
وینورلبین	
مهارکننده‌های ضدمیکروتوبول (مرحله M)	
ایکساپیلون	
اریبولین	
آنتی‌بیوتیک‌های ضدتومور (مرحله G_2 و M)	
بلئومایسین	

یک اندازه مؤثر باشند، دارو را باید براساس سمیتی انتخاب کرد که با سمیت سایر داروهای موجود در ترکیب همپوشانی نداشته باشد. هر چند چنین انتخابی موجب طیف وسیع‌تری از عوارض جانبی می‌شود، خطر یک عارضهٔ مهلک را بر اثر آسیب‌های متعدد به یک عضو توسط داروهای مختلف به حداقل می‌رساند و اجازه می‌دهد که حداکثر دوز تجویز شود.

۳. **برنامه‌ریزی بهینه:** داروها را باید براساس دوز و برنامهٔ بهینهٔ خود تجویز کرد و از ترکیبات دارویی در فواصل منظم استفاده کرد. از آن جایی که طولانی شدن فاصلهٔ چرخه‌ها بر شدت دوز اثر منفی دارد، فاصلهٔ عاری از درمان بین چرخه‌ها باید حداقل زمان لازم برای بازیابی عملکرد حساس‌ترین اعضای بدن (معمولاً مغز استخوان) باشد.

۴. **مکانیسم تعامل:** درک کاملی از مکانیسم‌های بیوشیمیایی، مولکولی و فارماکوکینتیک تعامل بین داروها در یک ترکیب اجازه می‌دهد که به حداکثر اثر برسیم. حذف یک دارو از ترکیب، ممکن است به رشد بیش از حد دودمانی از تومور بینجامد که تنها به آن دارو حساس بوده و نسبت به سایر داروهای ترکیب مقاوم است

۵. **اجتناب از تغییر خودسرانهٔ دوز:** کاهش خودسرانهٔ دوز یک داروی مؤثر به منظور افزودن داروهای دیگری که کارایی کم‌تری دارند ممکن است دوز مؤثرترین دارو را به زیر آستانهٔ کارآیی برساند و توان ترکیب را در علاج بیماری در یک بیمار از بین ببرد.

عامل دوز

یکی از عوامل اصلی در محدودساختن توان شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی در نیل به درمان قطعی، دوزبندی مؤثر است. همان‌طور که در فصل ۲ گفته شد، منحنی دوز - پاسخ در سیستم‌های بیولوژیک معمولاً به شکل سیگموئیدی است که یک آستانه، یک مرحلهٔ خطی و یک مرحلهٔ کفه دارد. در شیمی‌درمانی، گزینش درمانی به تفاوت بین منحنی‌های دوز - پاسخ بافت طبیعی و بافت تومور بستگی دارد. در حیوانات آزمایشگاهی منحنی دوز - پاسخ در مرحلهٔ خطی معمولاً رو به پایین است و کاهش دوز در این مرحله از منحنی در اکثر قریب به اتفاق موارد، موجب از بین رفتن ظرفیت درمان تومور قبل از مشاهدهٔ کاهشی در اثر ضدتومور می‌شود. اگرچه ممکن است پسرفت‌های کامل به طور پیوسته در پی کاهش دوز به میزان ۲۰٪ مقدار بهینه دیده شود، سلول‌های باقیمانده تومور ممکن است به طور کامل حذف نشده باشند و در نهایت، منجر به عود تومور شوند. از آنجایی که داروهای ضدسرطان با عوارض جانبی همراه هستند، اغلب پزشکان مایل هستند که صرفاً با کاستن از دوز یا افزایش فاصلهٔ زمانی بین چرخه‌های درمان، از سمیت حاد پرهیز کنند. با این حال، چنین تغییرات تجربی در دوز، یک علت مهم شکست درمان بخصوص در بیماران دارای تومورهای حساس به دارو است.

یک ارتباط مثبت بین شدت دوز و کارآیی بالینی در چند تومور توپر (از جمله سرطان‌های پیشرفتهٔ تخمدان، پستان، ریه و کولون) و نیز در بدخیمی‌های خونی (از جمله لنفوم‌ها) ثبت شده است. در حال حاضر، سه رویکرد اصلی برای تنظیم شدت دوز شیمی‌درمانی وجود دارند. رویکرد نخست **دوزبندی پلکانی** است که در آن، افزایش دوز داروهای ضدسرطان با احتیاط صورت می‌گیرد. رویکرد دوّم، تجویز داروهای ضدسرطان. با شدت دوز بالا به وسیله‌ی **کاهش فاصله** بین چرخه‌های درمان است. رویکرد سوم **برنامه-ریزی متوالی** یک دارو یا رژیم ترکیبی از داروها است. در حال حاضر، هر یک از این رویکردها برای طیف گسترده‌ای از سرطان-های توپر از جمله سرطان پستان، کولورکتال، سرطان غیرسلول کوچک ریه (NSCLC) به کار می‌رود و به طور کلی، این روش-های بهبود شدت دوز، پیش‌آگهی بالینی را به نحو چشمگیری بهبود بخشیده‌اند.

مقاومت دارویی

یک موضوع اساسی در شیمی‌درمانی سرطان، ظهور مقاومت دارویی در سلول‌ها است. *مقاومت اولیه یا ذاتی*، به مقاومت دارویی در غیاب وجود مواجههٔ اولیه به داروهای استاندارد موجود، اطلاق می‌شود. وجود مقاومت دارویی ذاتی برای اولین بار توسط Goldie و Coleman در اوایل دهه‌ی ۱۹۸۰ پیشنهاد شد و به نظر می‌رسد که ناشی از ناپایداری ژنومی دخیل در ایجاد اغلب سرطان‌ها باشد. به عنوان مثال، جهش در ژن مهارکنندهٔ تومور *p53* تا حد ۵۰٪ از کل تومورهای انسان روی می‌دهد. مطالعات پیش - بالینی و بالینی نشان داده‌اند که از دست رفتن عملکرد *p53* به بروز مقاومت در برابر پرتودرمانی و نیز مقاومت به طیف گسترده‌ای از داروهای ضدسرطان می‌انجامد. بروز نقص‌هایی در خانوادهٔ آنزیمی ترمیم-کنندهٔ عدم سازگاری که با ظهور سرطان کولورکتال خانوادگی و تک‌گیر رابطهٔ تنگاتنگ دارد، به مقاومت در برابر چندین داروی ضدسرطان غیرمرتبط، از جمله فلوروپیریمیدین‌ها، تیوپورین‌ها، و سیس‌پلاتین / کاربوپلاتین می‌انجامد. برخلاف مقاومت «اولیه»، *مقاومت «اکتسابی»* در پاسخ به مواجهه با یک داروی ضدسرطان مشخص روی می‌دهد. به صورت تجربی، مقاومت دارویی ممکن است نسبت به یک داروی منفرد بسیار اختصاصی باشد که معمولاً براساس یک تغییر اختصاصی در ماشین ژنتیکی یک سلول تومور همراه با تقویت بروز بیش از حد یک یا چند ژن است. در سایر موارد، یک فنوتیپ مقاومت به چند دارو ایجاد می‌شود و با افزایش

بروز ژن *MDR1* همراه است که گلیکوپروتئین P (یک گلیکوپروتئین ناقل سطح سلول - فصل ۵) را کد می‌کند. این نوع مقاومت دارویی باعث افزایش تخلیه و کاهش تجمع دارو در داخل سلول در مورد طیف گسترده‌ای از داروهای ضدسرطان که از لحاظ ساختاری غیرمرتبط هستند، از جمله آنتراسیکلین‌ها، آلکالوئیدهای وینکا، تاگزان‌ها، کامپتوتسین‌ها، اپی‌پودوفیلوتوکسین‌ها و حتی مهارکننده‌های واجد مولکول‌های کوچکی نظیر ایماتینیب می‌شود.

فارماکولوژی پایهٔ داروهای شیمی-درمانی سرطان

عوامل آلکیله کننده

عوامل آلکیله کنندهٔ اصلی و از لحاظ بالینی مفید (شکل ۳-۵۴) واجد یک ساختمان حاوی واحد بیس (کلرواتیل) آمین، اتیل انیمین، یا نیتروزاوره هستند و در چندین گروه متفاوت دسته‌بندی شده‌اند. از میان بیس (کلرواتیل) آمین‌ها، سیکلوفسفامید، مکلورتامین[1]، ملفالان[2] و کلرامبوسیل، مفیدترین آنها می‌باشند. ایفوسفامید[3] ارتباط نزدیکی با سیکلوفسفامید دارد، اما طیف فعالیت و سمیت آن تا حدودی متفاوت است. تیوتپا[4] و بوسولفان[5] به ترتیب در سرطان - پستان و تخمدان - و لوسمی میلوئید مزمن مصرف می‌شوند. نیتروزاوره‌های اصلی عبارتند از: BCNU (کارموستین[6]) CCNU (لوموستین[7]).

مکانیسم عمل

داروهای آلکیله کننده (به عنوان یک گروه دارویی) تأثیرات سیتوتوکسیک خود را به واسطهٔ انتقال گروه‌های آلکیل به اجزای سلولی گوناگون اعمال می‌نمایند. احتمالاً آلکیلاسیون‌های DNA موجود در هسته از واکنش‌های مهم منجر به مرگ سلول به شمار می‌آیند. اما این داروها با گروه‌های سولفیدریل، آمینو، هیدروکسیل، کربوکسیل و فسفات سایر نوکلئوفیل‌های سلولی نیز وارد واکنش شیمیایی می‌شوند. مکانیسم عمومی تأثیر این داروها مشتمل بر ایجاد ساختمان‌های حلقوی داخل مولکولی جهت تشکیل یون اتیلن ایمونیم است که ممکن است به طور مستقیم یا از طریق ایجاد یک یون کربونیم، یک گروه آلکیل را به جزء سلولی انتقال دهد. علاوه بر آلکیلاسیون، مکانیسم دومی که در نیتروزاوره‌ها روی می‌دهد، مشتمل بر کاربامویله شدن ریشه‌های لیزین پروتئین‌ها از طریق تشکیل ایزوسیانات‌ها می‌باشد.

محل اصلی آلکیلاسیون در DNA، موقعیت N_7 گوانین است؛ اما سایر بازها نیز به درجات کمتر آلکیله می‌شوند، شامل موقعیت N_1 و N_3 آدنین، N_3 سیتوزین، O_6 گوانین و همچنین اتم‌های فسفات و پروتئین‌های مرتبط با DNA. این واکنش‌ها می‌توانند بر روی یک رشتهٔ واحد یا هر دو رشتهٔ DNA از طریق اتصال عرضی[8] روی دهند، چرا که اکثر عوامل آلکیله کنندهٔ مهم دو عملکردی بوده و دو گروه واکنش کننده دارند. آلکیلاسیون گوانین می‌تواند از طریق جفت نمودن غیرطبیعی بازها با تیمین موجب کدشدن[9] اشتباه شده یا از طریق خارج کردن ریشه‌های گوانین موجب دپورینه شدن گردد. تأثیر اخیر سبب شکسته شدن رشتهٔ DNA به واسطهٔ بریده شدن داربست قند - فسفات DNA می‌شود. اتصال عرضی DNA ظاهراً اهمیت عمده‌ای در تأثیر سیتوتوکسیک عوامل آلکیله کننده دارد و سلول‌های در حال تکثیر نسبت به این داروها بیشترین آسیب‌پذیری را دارند. بنابراین، اگرچه عوامل آلکیله کننده اختصاصی چرخهٔ سلولی نیستند، سلول‌ها در مراحل انتهایی G_1 و S از چرخهٔ سلولی نسبت به آلکیلاسیون دارای حداکثر میزان حساسیت هستند.

مقاومت دارویی

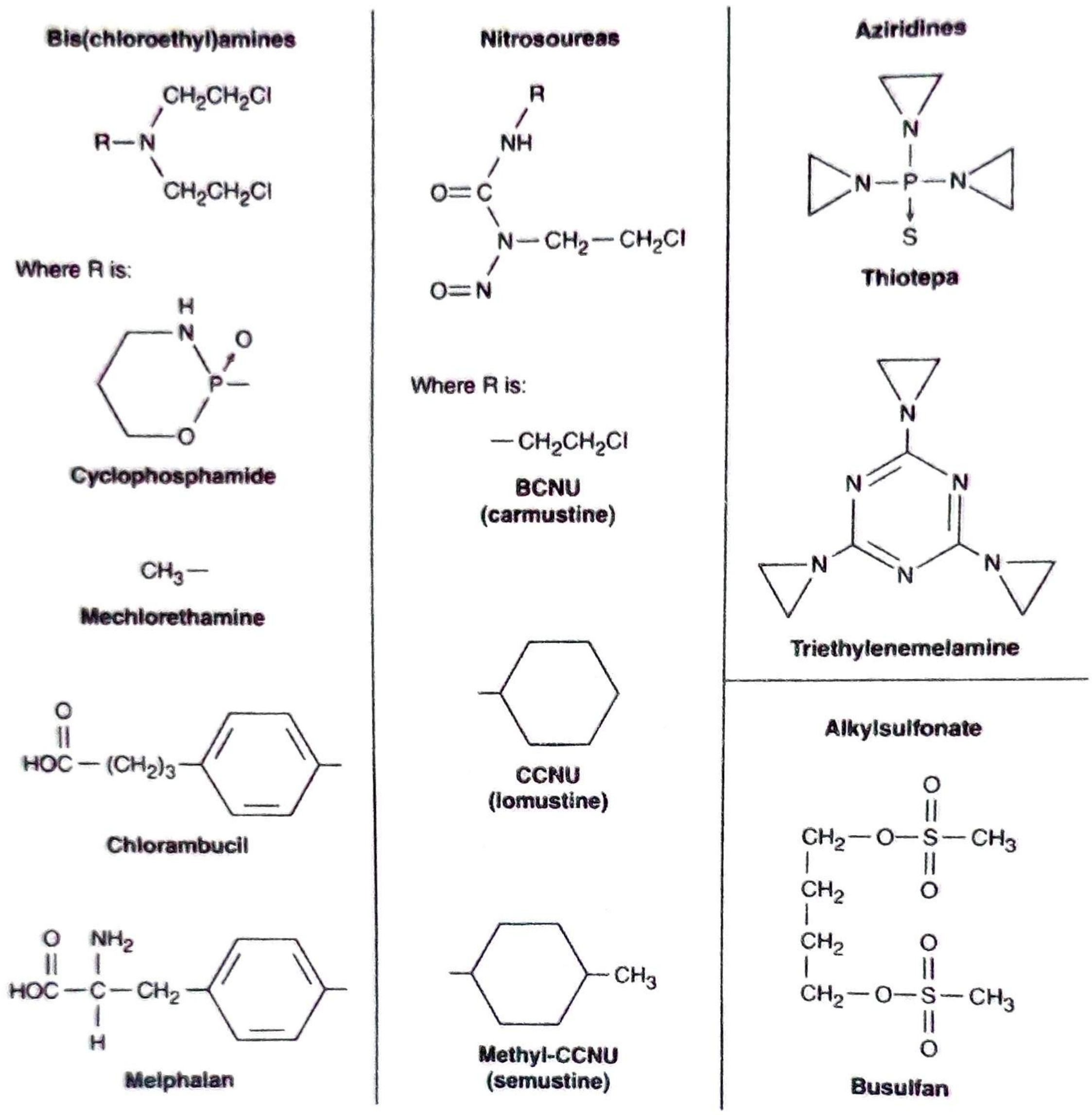
مکانیسم مقاومت اکتسابی در برابر داروهای آلکیله کننده ممکن است مشتمل بر افزایش قابلیت ترمیم ضایعات DNA به وسیله‌ی افزایش میزان بیان شدن و فعالیت آنزیم‌های ترمیم کننده‌ی DNA، کاهش انتقال داروی آلکیله کننده به داخل سلول، و افزایش تولید یا فعالیت گلوتاتیون یا پروتئین‌های مرتبط با آن باشد که داروی آلکیله کننده را از طریق کونژوگه کردن یا واکنشی که توسط گلوتاتیون S - ترانسفراز کاتالیز می‌شود، غیرفعال می‌نماید.

عوارض جانبی

عوارض جانبی داروهای آلکیله کننده معمولاً وابسته به دوز بوده و عمدتاً در بافت‌های سریع‌الرشد مثل مغز استخوان (سرکوب مغز استخوان)، دستگاه گوارش (اسهال) و دستگاه تولیدمثل روی می‌دهند. تهوع و استفراغ از عوارض جدی برخی از این داروها هستند. به علاوه، این داروها اثرات تاول‌زا قدرتمندی دارند، می‌توانند باعث آسیب بافتی در محل تزریق می‌شوند و سمیت سیستمیک ایجاد کنند. داروهای آلکیله کننده ماهیت سرطان‌زا دارند و خطر بدخیمی‌های ثانویه (به ویژه لوسمی میلوژن حاد) را افزایش می‌دهند.

---

1. mechlorethamine
2. melphalan
3. ifosfamide
4. thiotepa
5. busulfan
6. carmustine
7. lomustine
8. cross linking
9. Miscoding



شکل ۳-۵۴. ساختمان گروه‌های عمدهٔ داروهای آلکیله کننده.

سیکلوفسفامید یکی از پرمصرف‌ترین داروهای آلکیله کننده است. یکی از مزیت‌های اصلی این دارو، فراهمی زیستی خوراکی بالای آن است. در نتیجه، دارو را می‌توان از راه‌های خوراکی و داخل وریدی با کارآیی بالینی یکسان تجویز نمود. سیکلوفسفامید به صورت تغییرنیافته غیرفعال بوده و می‌بایست توسط آنزیم‌های میکروزومی کبد، فعال و تبدیل به شکل سیتوتوکسیک گردد (شکل ۴-۵۴). سیستم اکسیداز سیتوکروم P450 (با عملکرد مرکب)، سیکلوفسفامید را به ۴- هیدروکسی سیکلوفسفامید تبدیل می‌کند که در تعادل با آلدوفسفامید است. این متابولیت‌های فعال به تومور و بافت طبیعی انتقال داده می‌شوند که در آنجا تجزیهٔ غیرآنزیمی آلدوفسفامید به اشکال سیتوتوکسیک (فسفرامید موستارد و آکرولئین) روی می‌دهد. به نظر می‌رسد کبد از طریق تشکیل آنزیمی متابولیت‌های غیرفعال ۴- کتوسیکلوفسفامید و کربوکسی فسفامید، از خود محافظت می‌نماید.

سمیت اصلی داروهای آلکیله کننده در جدول ۲-۵۴ آورده شده است و در زیر بحث می‌شود.

نیتروزاوره‌ها

به نظر می‌رسد این داروها فاقد مقاومت متقاطع با سایر آلکیله کننده‌ها باشند؛ ظاهراً همگی نیاز به تغییر شکل زیستی (بیوترانسفورماسیون) دارند که با تجزیهٔ غیرآنزیمی به اشتقاقاتی واجد هر دو عملکرد آلکیله کننده و کاربامویل کننده، صورت می‌پذیرد. نیتروزاوره‌ها بسیار محلول در چربی بوده و به راحتی از سد خونی مغز عبور می‌کنند؛ این خاصیت، آنها را در درمان

تومورهای مغزی مفید می‌سازد. اگرچه اکثر آلکیلاسیون‌ها توسط نیتروزاوره‌ها در موقعیت گوانین N7 در DNA رخ می‌دهد، آلکیلاسیون اصلی مسئول سیتوتوکسیسیته بر روی گوانین O6 است که به پیوند متقاطع G-C در DNA می‌انجامد. پس از مصرف خوراکی لوموستین، حداکثر غلظت پلاسمایی متابولیت‌ها ظرف ۴-۱ ساعت ظاهر می‌شود؛ ۴۰-۳۰٪ از فعالیت دارویی موجود در پلاسما، در دستگاه عصبی مرکزی ظاهر می‌گردد. به نظر می‌رسد دفع ادراری، روش اصلی خارج شدن دارو از بدن باشد. یک نیتروز اورهٔ حاوی قند که به طور طبیعی وجود دارد، استرپتوزوسین[1]، از این لحاظ جالب است که سمیت مغز استخوان آن حداقل بوده، این ماده جهت درمان کارسینوم سلول‌های جزایر مترشحهٔ انسولین در لوزالمعده به کار می‌رود.

داروهای آلکیله کننده غیرکلاسیک

داروهای متعدد دیگری وجود دارند که مکانیسم اثر سیتوتوکسیک آنها، آلکیلاسیون DNA است. اینها عبارتند از پروکاربازین، داکاربازین، و بنداموستین. فعالیت‌های بالینی و سمیت آنها در جدول ۲-۵۴ ارائه شده است.

پروکاربازین

داروی خوراکی پروکاربازین[2] یک مشتق متیل هیدرازین است که در شرایط بالینی در رژیم‌های ترکیبی جهت بیماری هوچکین، لنفوم غیرهوچکین و تومورهای مغزی به کار می‌رود.

مکانیسم دقیق عمل پروکاربازین نامشخص است؛ اما این دارو ساخت DNA، RNA و بیوسنتز پروتئین را مهار کرده، اینترفاز را طولانی می‌نماید و در کروموزوم، شکستگی‌هایی ایجاد می‌کند. متابولیسم اکسیداتیو این دارو توسط آنزیم‌های میکروزومی موجب تولید آزوپروکاربازین و H_2O_2 می‌شود که ممکن است مسئول تجزیهٔ رشته‌های DNA باشد. مجموعه‌ای از دیگر متابولیت‌های این دارو تشکیل می‌شوند که ممکن است سیتوتوکسیک باشند. یکی از متابولیت‌ها مهارکنندهٔ ضعیف منوآمین اکسیداز (MAO) است و در صورت تجویز پروکاربازین همراه با سایر داروهای مهارکنندهٔ MAO و نیز داروهای مقلد سمپاتیک، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، آنتی‌هیستامین‌ها، مهارکننده‌های CNS، داروهای ضددیابت، الکل و مواد غذایی حاوی تیرامین، عوارض جانبی می‌تواند ظاهر شود.

افزایش خطر سرطان‌های ثانویه به شکل لوکمی حاد وجود دارد و تصور می‌شود پتانسیل سرطانزایی پروکاربازین از اغلب داروهای آلکیله کننده دیگر بیشتر است.

داکاربازین

داکاربازین[3] یک ترکیب صناعی است که متعاقب فعال شدن توسط کبد، به عنوان یک عامل آلکیله کننده عمل می‌نماید: N - دمتیلاسیون اکسیداتیو آن را به مشتق منومتیل تبدیل می‌نماید. این متابولیت خود به خود به دیازومتان تجزیه می‌گردد. دیازومتان یک یون متیل کربونیم ایجاد می‌کند که تصور می‌شود عامل سیتوتوکسیک اصلی باشد. داکاربازین از راه تزریقی تجویز می‌شود و در درمان ملانوم بدخیم، لنفوم هوچکین، سارکوم‌های بافت نرم و نوروبلاستوم به کار می‌رود. سمیت اصلی محدودکنندهٔ دوز، سرکوب مغز استخوان است، هرچند تهوع و استفراغ شدید در برخی موارد روی می‌دهد. این دارو به شدت تاول‌زا است و باید دقت کرد که در هنگام مصرف به بیرون تراوش نکند.

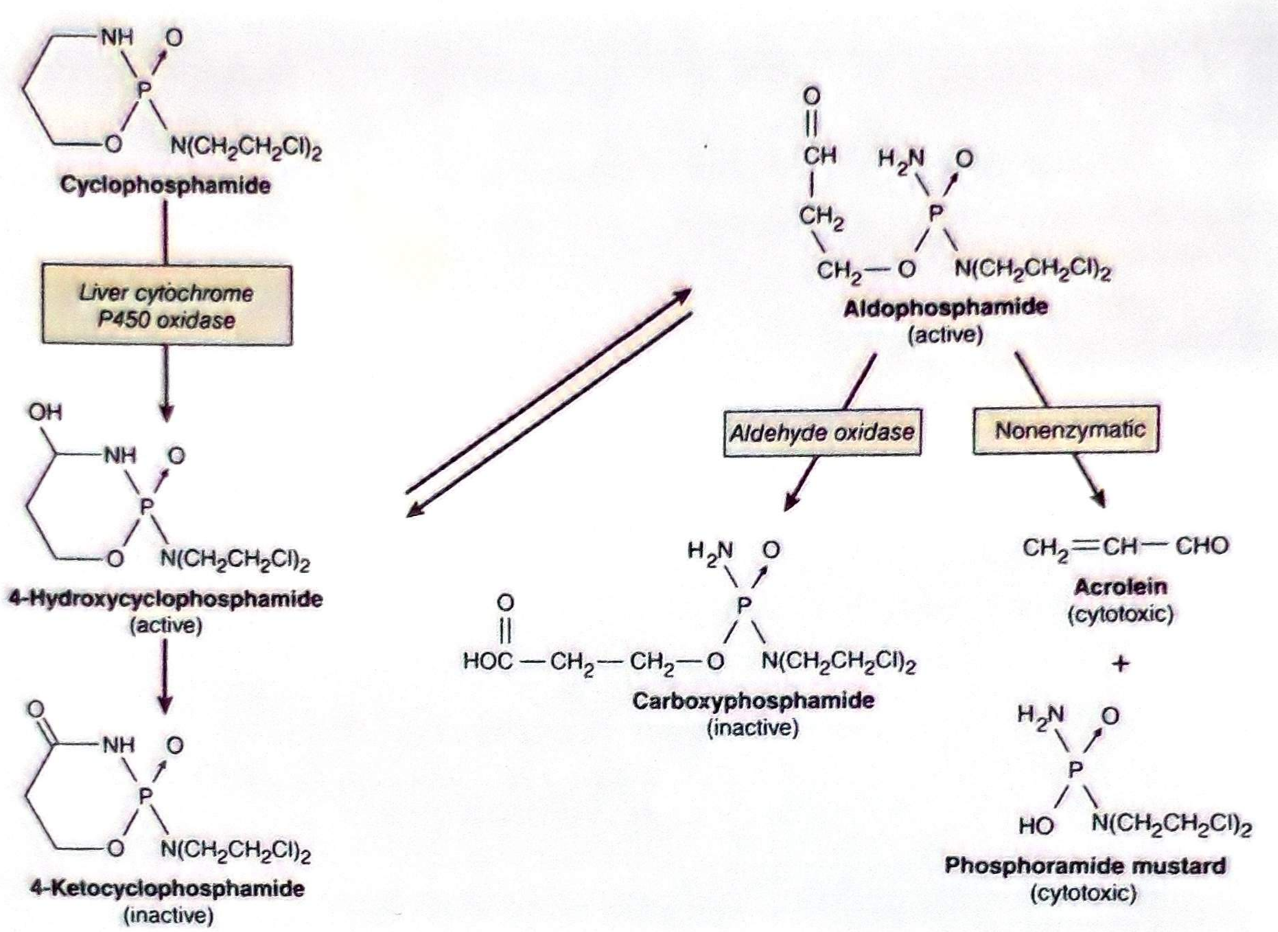
بنداموستین

بنداموستین یک داروی آلکیله کنندهٔ دوکاره می‌باشد که از یک حلقهٔ پورین بنزایمیدازول و یک بخش نیتروژن موستارد تشکیل شده است. بنداموستین (همانند سایر داروهای آلکیله کننده) پیوندهای متقاطعی با DNA تشکیل می‌دهد که به شکست‌هایی تک‌رشته‌ای و دورشته‌ای و در نتیجه، مهار ساخت و عملکرد DNA می‌انجامد. به علاوه، این دارو نقاط بررسی میتوز را نیز مهار می‌کند (فاجعه‌ی میتوزی) که منجر به مرگ سلول می‌شود. ذکر می‌شود که مقاومت متقاطع بین بنداموستین و سایر داروهای آلکیله کننده تنها به صورت نسبی است، به همین دلیل، علیرغم مقاومت به سایر داروهای آلکیله کننده، بنداموستین از نظر بالینی فعال می‌باشد. این دارو برای استفاده در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتیک مزمن تأیید شده و در لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، میلوم متعدد و سرطان پستان نیز مؤثر بوده است. سمیت‌های اصلی محدودکننده دوز عبارتند از سرکوب مغز استخوان و تهوع و استفراغ خفیف. واکنش‌های ازدیاد حساسیت در تزریق، بثورات پوستی و سایر عوارض پوستی به ندرت روی می‌دهند.

آنالوگ‌های پلاتینیوم

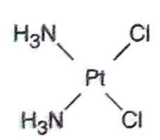
سه آنالوگ پلاتینیوم که در حال حاضر در بالین به کار می‌روند شامل سیس‌پلاتین، کاربوپلاتین و اکسالی‌پلاتین هستند. سیس‌پلاتین (سیس - دی‌آمین دی‌کلروپلاتینیوم [II]) یک ترکیب

1. streptozocin
2. procarbazine
3. dacarbazine



شکل ۴-۵۴. متابولیسم سیکلوفسفامید.

فلزی غیرآلی است که در ابتدا براساس یک مشاهده اتفاقی کشف شد؛ این که ترکیبات پلاتینیوم طبیعی از تقسیم شدن و رشد رشته‌ای *E.coli* جلوگیری می‌کنند. متعاقباً چندین آنالوگ پلاتینیوم ساخته شدند. اگرچه مکانیسم دقیق عملکرد آنالوگ‌های پلاتینیوم ناشناخته است، تصور می‌شود که آنها اثرات سیتوتوکسیک خود را به همان شیوه داروهای آلکیله کننده اعمال می‌کنند. بر این اساس، آنها سلول‌های تومور را در تمام مراحل چرخهٔ سلولی نابود می‌کنند و با تشکیل پیوندهای متقاطع داخل و بین‌رشته‌ای، ساخت و عملکرد DNA را مهار می‌نمایند. محل اصلی اتصال آن‌ها، موقعیت N7 گوانین است، اما پیوند کووالانسی با آدنین در موقعیت N3 و سیتوزین در موقعیت O6 نیز می‌تواند تشکیل شود. مشخص شده که آنالوگ‌های پلاتینیوم علاوه بر هدف‌گیری DNA، به برخی از پروتئین‌های سیتوپلاسمی و هسته‌ای متصل می‌شوند که این نیز ممکن است در عملکرد سیتوتوکسیک و ضدتومور آنها دخیل باشد. به نظر می‌رسد که کمپلکس‌های پلاتینیوم اثر داروهای ضدسرطان خاص دیگری (از جمله داروهای آلکیله کننده، فلوروپیریمیدین‌ها و تاگزان‌ها) را تقویت می‌کنند. اثرات سمی اصلی هر یک از آنالوگ‌های پلاتینیوم در جدول ۲-۵۴ آمده است.



Cisplatin

سیس پلاتین دارای فعالیت ضدتومور عمده‌ای در طیف وسیعی از تومورهای توپر شامل سرطان ریه غیرسلول کوچک و سلول کوچک، سرطان مری و معده، کلانژیوکارسینوما[1]، سرطان سر و گردن و سرطان‌های ادراری - تناسلی بخصوص بیضه، تخمدان و مثانه دارد. درمان بر پایه سیس‌پلاتین به هنگام استفاده در رژیم‌های ترکیبی موجب علایم سرطان بیضه غیرسمینوماتوز شده است. سیس‌پلاتین و سایر آنالوگ‌های پلاتینیوم به طور گسترده‌ای از طریق کلیه‌ها پاکسازی و به ادرار دفع می‌شوند. در نتیجه، تعدیل دوز در افراد مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی لازم است.

کاربوپلاتین یک آنالوگ پلاتینیوم نسل دوم است که مکانیسم‌های اثر سیتوتوکسیک، مکانیسم‌های مقاومت، و فارماکولوژی بالینی آن مشابه سیس‌پلاتین است. کاربوپلاتین نیز

---
1. Cholangiocarcinoma

جدول ۲-۵۴. داروهای آلکیله کننده و آنالوگ‌های پلاتینیوم: فعالیت بالینی و سمیت‌ها.

داروی آلکیله کننده	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	سمیت حاد	سمیت تأخیری
مکلورتامین	پیوندهای متقاطع با DNA می‌سازد و باعث مهار ساخت و عملکرد DNA می‌شود.	لنفوم هوچکین و غیرهوچکین	تهوع و استفراغ	کاهش متوسط عناصر خونی محیطی. دوزهای بیش از حد موجب سرکوب شدید مغز استخوان، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و خونریزی می‌شود. گاه در مصرف سیکلوفسفامید، ریزش مو و سیستیت خونریزی دهنده ایجاد می‌شود. از سیستیت می‌توان با هیدراسیون کافی پیشگیری نمود. بوسولفان موجب افزایش رنگدانه پوست، فیبروز ریوی و نارسایی آدرنال می‌گردد.
کلرامبوسیل	همانند فوق	CLL و لنفوم غیرهوچکین	تهوع، استفراغ	
سیکلوفسفامید	همانند فوق	سرطان پستان، سرطان تخمدان، لنفوم غیرهوچکین، CLL، سارکوم بافت نرم، نوروبلاستوم، تومور ویلمز، رابدومیوسارکوم	تهوع و استفراغ	
بنداموستین	همانند فوق	CLL و لنفوم غیرهوچکین	تهوع، استفراغ	
ملفالان	همانند فوق	میلوم متعدد، سرطان پستان، سرطان تخمدان	تهوع، استفراغ	
تیوتپا	همانند فوق	سرطان پستان، سرطان تخمدان، سرطان مثانهٔ سطحی	تهوع، استفراغ	
بوسولفان	همانند فوق	CML	تهوع و استفراغ	
کارموستین	همانند فوق	سرطان مغز، لنفوم هوچکین و غیرهوچکین	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، به ندرت بیماری بینابینی ریه و نفریت بینابینی
لوموستین	همانند فوق	سرطان مغز	تهوع و استفراغ	
آلترتامین	همانند فوق	سرطان تخمدان	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، نوروپاتی محیطی، سندرم شبه آنفلوانزا
تموزولومید	DNA را متیله می‌کند و ساخت و عملکرد DNA را متوقف می‌کند.	سرطان مغز، ملانوم	تهوع و استفراغ، سردرد، خستگی	سرکوب مغز استخوان، افزایش خفیف آنزیم‌های کبد، حساسیت به نور
پروکاربازین	DNA را متیله می‌کند و ساخت و عملکرد DNA را متوقف می‌کند.	لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، تومورهای مغز	سرکوب سیستم عصبی مرکزی	سرکوب مغز استخوان، واکنش‌های افزایش حساسیتی
داکاربازین	DNA را متیله می‌کند و ساخت و عملکرد DNA	لنفوم هوچکین، ملانوم، سارکوم بافت نرم	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، سمیت سیستم عصبی مرکزی همراه با

جدول ۲-۵۴. داروهای آلکیله کننده و آنالوگ‌های پلاتینیوم: فعالیت بالینی و سمیت‌ها.

داروی آلکیله کننده	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	سمیت حاد	سمیت تأخیری
	را متوقف می‌کند.			نوروپاتی، آتاکسی، لتارژی و کنفوزیون
سیس‌پلاتین	پیوندهای متقاطع در داخل و در بین رشته‌های DNA تشکیل می‌دهد؛ به پروتئین‌های هسته‌ای و سیتوپلاسمی متصل می‌شود.	سرطان ریه سلول کوچک و غیرسلول کوچک، سرطان پستان، سرطان مثانه، کلانژیوکارسینوما، سرطان معده و مری، سرطان سر و گردن، سرطان تخمدان، سرطان سلول زایا	تهوع و استفراغ	سمیت کلیوی، نوروپاتی حسی محیطی، سمیت گوش، اختلال عملکرد عصبی
کربوپلاتین	همانند سیس‌پلاتین	سرطان ریه سلول کوچک و غیر سلول کوچک، سرطان پستان، سرطان مثانه، سرطان سر و گردن، سرطان تخمدان	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، به ندرت نوروپاتی محیطی، سمیت کلیوی، اختلال عملکرد کبد
اکسالی‌پلاتین	همانند سین‌پلاتین	سرطان کولورکتال، سرطان معده و مری، سرطان لوزالمعده	تهوع، استفراغ، دیس‌استزی حلق و حنجره	سرکوب مغز استخوان، نوروپاتی حسی محیطی، اسهال

CCL: لوسمی لنفوسیتیک مزمن، CML: لوسمی میلوژن مزمن

همانند سیس‌پلاتین، طیف اثر گسترده‌ای بر تومورهای توپر دارد. با این حال، کاربوپلاتین (برخلاف سیس‌پلاتین) سمیت کلیوی و گوارشی کمتری ایجاد می‌کند. سمیت اصلی محدودکنندهٔ دوز در مورد این دارو، سرکوب مغز استخوان است؛ در نتیجه به طور گسترده‌ای در رژیم‌های پیوند برای درمان بدخیمی‌های خونی مقاوم به کار می‌رود. به علاوه، از آنجایی که مایع‌درمانی شدید برای تجویز کاربوپلاتین لازم نیست، این دارو راحت‌تر تجویز می‌شود و لذا تا حد زیادی جایگزین سیس‌پلاتین در انواع مختلفی از رژیم‌های ترکیبی شده است.

اکسالی‌پلاتین یک آنالوگ نسل سوم دی‌آمینو سیکلوهگزان پلاتینیوم است. مکانیسم اثر و فارماکولوژی بالینی آن همانند سیس‌پلاتین و کاربوپلاتین است. با این حال، مقاومت متقاطع با سلول‌های سرطانی که به سیس‌پلاتین و کاربوپلاتین براساس نقص ترمیم عدم تطابق[1] مقاوم هستند ندارد، و این یافته می‌تواند توجیه کننده‌ی نقش این ترکیب حاوی پلاتینیوم در سرطان کولورکتال باشد. این دارو در ابتدا جهت استفاده به عنوان خط دوم درمان سرطان متاستاتیک کولورکتال، در ترکیب با ۵-فلورواوراسیل (5-FU) و لکوورین، تحت عنوان رژیم FOLFOX تأیید شده بود. استفاده از رژیم FOLFOX به دفعات زیادی تکرار شده است تا جایی که در حال حاضر این رژیم به عنوان شایع‌ترین رژیم ترکیبی مورد استفاده در خط اول درمان سرطان کولورکتال پیشرفته شناخته می‌شود. به علاوه، این رژیم به طور گسترده‌ای به عنوان درمان کمکی در سرطان کولون مرحله III و سرطان کولون، پرخطر مرحله II به کار رفته است، همچنین فعالیت بالینی در مورد سایر سرطان‌های دستگاه گوارش نظیر لوزالمعده، مری، معده و سلول کبدی نیز مشاهده شده است. سمیت عصبی، مهم‌ترین عارضه‌ی محدودکننده‌ی دوز است؛ مشخصه آن، نوروپاتی حسی محیطی است. دو نوع سمیت عصبی وجود دارند: یک نوع حاد که اغلب در مواجهه با سرما آغاز و تشدید می‌گردد و یک نوع مزمن که وابسته به دوز است. با این که این سمیت عصبی مزمن اکسالی پلاتین وابسته به مقادیر جمع‌شونده‌ی داروی تجویزی است، اما برخلاف سمیت عصبی ناشی از سیس‌پلاتین قابل برگشت می‌باشد.

1. Mismatch repair defects

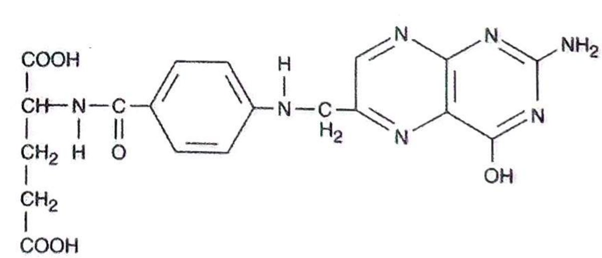
آنتی‌متابولیت‌ها

آنتی‌متابولیت‌ها گروه دارویی مهمی هستند. بسیاری از این مواد براساس دانش مربوط به فرایندهای سلولی مهم دخیل در سنتز DNA، به طور منطقی طراحی و ساخته شده‌اند. آنتی‌متابولیت‌ها به همراه طیف اثر و سمیت هر یک در جدول ۳-۵۴ ذکر شده‌اند و در ادامه شرح داده خواهند شد.

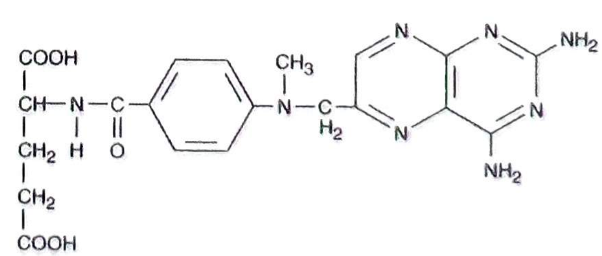
آنتی‌فولات‌ها

متوترکسات

متوترکسات (MTX) یک آنالوگ اسیدفولیک است که با میل شدید به محل کاتالیز کننده فعال در آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) متصل شده و منجر به مهار سنتز تتراهیدروفولات (THF) می‌شود. THF حاملی کلیدی برای مواد تک - کربنه در واکنش‌های آنزیمی دخیل در سنتز de novo ی تیمیدیلات، نوکلئوتیدهای پورین و اسیدآمینه‌های سرین و متیونین است. در نتیجه، مهار این واکنش‌های متابولیک با ساخت DNA، RNA و پروتئین‌های سلولی اصلی تداخل می‌کند شکل (۳-۳۳). تشکیل متابولیت‌های پلی‌گلوتامات در داخل سلول (همراه با اضافه شدن حداکثر ۵ تا ۷ واحد گلوتامات) برای ظهور تأثیر درمانی متوترکسات بسیار مهم است؛ این فرآیند را آنزیم فولی‌پلی‌گلوتامات سنتاز (FPGS) کاتالیز می‌کند. MTX پلی‌گلوتامات‌ها به شکل انتخابی در داخل سلول‌های سرطانی حبس می‌شوند و تأثیر مهارکننده‌ای بر آنزیم‌های دخیل در ساخت de novo نوکلئوتید پورین و تیمیدیلات اعمال می‌کنند، که آنها را به معیارهایی مهم در فعالیت سلول‌کشی MTX تبدیل می‌کند.



Folic acid



Methotrexate

چندین مکانیسم مقاومت نسبت به MTX شناخته شده‌اند: (۱) کاهش انتقال دارو از طریق کاهش ناقل فولات یا پروتئین گیرندهٔ فولات، (۲) کاهش تشکیل MTX پلی‌گلوتامات‌های سیتوتوکسیک، (۳) افزایش سطح آنزیم هدف DHFR از طریق تقویت ژن و سایر مکانیسم‌های ژنتیکی و (۴) تغییر پروتئین DHFR همراه با کاهش میل به MTX. به علاوه، براساس مطالعات اخیر، کاهش تجمع دارو از طریق فعالسازی گلیکوپروتئین P170 (ناقل مقاومت به چند دارو) ممکن است باعث مقاومت دارویی شود.

MTX از راه‌های داخل وریدی، داخل نخاعی یا خوراکی تجویز می‌شود. با این حال، فراهمی زیستی خوراکی در دوزهای بالاتر از $25mg/m^2$ قابل اشباع و نامشخص است. کلیرانس کلیوی راه اصلی دفع است که از طریق پالایش گلومرولی و ترشح توبولی انجام می‌گیرد. لذا در افراد مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی، تعدیل دوز لازم است. همچنین احتیاط لازم باید در موارد تجویز همزمان داروهایی نظیر آسپیرین، پنی‌سیلین، سفالوسپورین‌ها و NSAIDها انجام شود، زیرا این‌ها دفع کلیوی MTX را مهار می‌کنند. اثرات بیولوژیک MTX را با تجویز فولات لکوورین[1] احیاشده یا L - لکوورین که انانتیومر فعال است، می‌توان خنثی کرد. از «پناه» لوکوورین همراه با دوز بالای متوترکسات (به منظور نجات سلول‌های طبیعی از سمیت ناخواسته) در موارد مصرف تصادفی مقادیر بیش از حد استفاده شده است. عوارض جانبی اصلی در جدول ۳-۵۴ نوشته شده‌اند.

Pemetrexed

Pemetrexed یک آنالوگ آنتی‌فولات پیرولوپیریمیدن است که به مرحله S چرخه سلولی اثر می‌گذارد. این دارو (همچون متوترکسات) از طریق ناقل فولات احیاشده به داخل سلول منتقل می‌شود و فعال شدن آن به آنزیم فولیل‌پلی‌گلوتامات سنتاز (FPGS) نیاز دارد تا اشکال دارای پلی‌گلوتامات را زیادتر سازد. هر چند این دارو، دی-هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) و آنزیم‌های دخیل در ساخت نوکلئوتید پورین (de novo - از مواد اولیه) را هدف می‌گیرد. مهم-ترین تأثیر آن از طریق مهار تیمیدیلات سنتاز (TS) است. در حال حاضر، این آنتی‌فولات به همراه سیس‌پلاتین در درمان مزوتلیوما و به عنوان تک‌دارو در خط دوم درمان سرطان ریه غیرسلول کوچک (NSCLC)، در ترکیب با سیس‌پلاتین در خط اول درمان NSCLC، و اخیراً به عنوان درمان نگهدارنده در بیماران دارای NSCLC که بیماری آنها پس از چهار دوره شیمی‌درمانی مبتنی بر پلاتینیوم پیشرفته نکرده، تأیید شده است. Pemetrexed همچون متوترکسات، عمدتاً از راه ادرار دفع می‌شود. مهمترین عوارض

1. 5-Formyltetrahydrofolate

جدول ۳-۵۴. آنتی‌متابولیت‌ها: فعالیت بالینی و سمیت

دارو	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	سمیت
کاپسیتابین	مهار TS: ادغام FUTP به داخل RNA که باعث تغییر در پردازش RNA می‌شود؛ ادغام FdUTP به داخل DNA که باعث مهار ساخت و عملکرد DNA می‌شود.	سرطان پستان، سرطان کولورکتال، سرطان معده - مری، سرطان سلول کبدی، سرطان لوزالمعده	اسهال، سندرم دست - پا، سرکوب مغز استخوان، تهوع و استفراغ
۵- فلوئورواوراسیل	مهار TS: ادغام FUTP به داخل RNA که باعث تغییر در پردازش RNA می‌شود؛ ادغام FdUTP به داخل DNA که باعث مهار ساخت و عملکرد DNA می‌شود.	سرطان کولورکتال، سرطان مقعد، سرطان پستان، سرطان معده - مری، سرطان سر و گردن، سرطان سلول کبدی	تهوع، موکوزیت، اسهال، سرکوب مغز استخوان، سمیت عصبی
متوترکسات	مهار DHFR؛ مهار TS؛ مهار ساخت de novo نوکلئوتیدهای پورین	سرطان پستان، سرطان سر و گردن، سارکوم استئوژنیک، لنفوم اولیه دستگاه عصبی مرکزی، لنفوم غیرهوچکین، سرطان مثانه، کوریوکارسینوم	موکوزیت، اسهال، سرکوب مغز استخوان همراه با نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی
Pemetrexed	مهار Ts، DHFR و ساخت نوکلئوتیدهای پورین	مزوتلیوم، سرطان ریه غیر سلول کوچک	سرکوب مغز استخوان، بثورات پوستی، موکوزیت، اسهال، خستگی، سندرم دست - پا
سیتارابین	مهار طویل شدن زنجیرهٔ DNA؛ مهار ساخت و ترمیم DNA؛ مهار ریبونوکلئوتید ردوکتاز همراه با کاهش تولید dNTP؛ ادغام سیتارابین تری‌فسفات به داخل DNA	AML، ALL، CML در بحران بلاست	تهوع، استفراغ، سرکوب مغز استخوان همراه با نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی، آتاکسی مخچه‌ای
ژمسیتابین	مهار ساخت و ترمیم DNA؛ مهار ریبونوکلئوتید ردوکتاز همراه با کاهش تولید dNTP؛ ادغام ژمسیتابین تری‌فسفات به داخل DNA که باعث مهار ساخت و عملکرد DNA می‌شود.	سرطان لوزالمعده، سرطان مثانه، سرطان پستان، سرطان ریه غیر سلول کوچک، سرطان تخمدان، لنفوم غیرهوچکین، سارکوم بافت نرم	تهوع، استفراغ، اسهال، سرکوب مغز استخوان
فلودارابین	مهار ساخت و ترمیم DNA؛ مهار ریبونوکلئوتید ردوکتاز؛ ادغام فلودارابین تری‌فسفات به داخل DNA؛ القای آپوپتوز	لنفوم غیرهوچکین، CLL	سرکوب مغز استخوان، سرکوب دستگاه ایمنی، تهوع، استفراغ، تب، درد عضلانی، درد مفصلی
کلادریبین	مهار ساخت و ترمیم DNA؛ مهار ریبونوکلئوتید ردوکتاز؛ ادغام کلادریبین تری فسفات به داخل DNA؛ القای آپوپتوز	لوسمی سلول مویی، CLL، لنفوم غیرهوچکین	سرکوب مغز استخوان، تهوع، استفراغ، سرکوب دستگاه ایمنی
۶- مرکاپتوپورین (6-MP)	مهار ساخت نوکلئوتیدهای de novo پورین؛ ادغام تری‌فسفات به داخل RNA؛ ادغام تری‌فسفات به داخل DNA	AML	سرکوب مغز استخوان، سرکوب دستگاه ایمنی، سمیت کبدی
۶- تیوگوانین	همانند فوق	AML، ALL	همانند فوق

ALL لوسمی لنفوبلاستیک حاد؛ AML لوسمی میلوژن حاد؛ CLL، لوسمی لنفوسیتیک مزمن؛ CML، لوسمی میلوژن مزمن؛ DHFR، دی‌هیدروفولات ردوکتاز؛ dNTP دئوکسی ریبونوکلئوتید تری‌فسفات؛ FdUTP، ۵ P - فلورودئوکسی اوریدین -'۵ - تری‌فسفات؛ FUTP، ۵ - فلورواوریدین -'۵ - تری فسفات؛ TS، تیمیدیلات سنتاز.

جانبی آن عبارتند از سرکوب مغز استخوان، بثورات جلدی، موکوزیت، اسهال و خستگی و سندرم دست – پا. به نظر می‌رسد که تجویز مکمل اسیدفولیک و ویتامین B_{12}، سمیت Pemetrexed را کاهش می‌دهد، بدون آن که بر کارایی بالینی دارو اثر گذارد. در مورد سندرم دست – پا (با تظاهر اریتم دردناک و تورم دست‌ها و پاها)، تجویز دگزامتازون باعث کاهش میزان بروز و شدت این سمیت می‌شود.

Pralatrexate

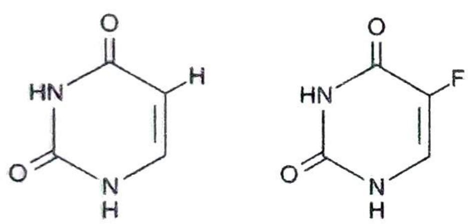
Pralatrexate یک آنالوگ آنتی‌فولات ۱۰ – دزا – آمینوپترین است و همچنین متوتروکسات ناقل احیا شده فولات (RFC) به داخل سلول منتقل شده و توسط FPGS فعال می‌شود تا اشکال پلی‌گلوتامات بیشتری را بسازد. اما به هرحال، این مولکول ساخته شده تا سوبسترای قوی‌تر برای پروتئین ناقل RFC-1 باشد و نقش سوبسترای مناسبی را نیز برای FPGS داشته باشد. این مولکول، DHFR را مهار می‌کند، آنزیم‌های دخیل در بیوسنتز de novo نوکلئوتیدهای پورین و نیز تیمیدیلات سنتاز را مهار می‌کند. در حال حاضر جهت درمان لنفوم T-cell محیطی مقاوم یا عودکننده مورد تأیید قرار گرفته است. Pralatrexate همانند سایر آنالوگ‌های آنتی‌فولات، عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌شود و در نارسایی کلیه، دوز دارو باید اصلاح شود. عوارض جانبی اصلی این دارو عبارتند از سرکوب مغز استخوان، بثورات پوستی، موکوزیت، اسهال و خستگی. به نظر می‌رسد همانند Pemetrexed تجویز مکمل‌های ویتامینی اسید فولیک و ویتامین B_{12} عوارض این دارو را کاهش می‌دهند بدون این که از کارآیی آن کاسته شود.

فلوئوروپیریمیدین‌ها

۵- فلوئورواوراسیل

۵ – فلوئورواوراسیل (5-FU) یک پیش‌دارو است که تحت توالی‌های پیچیده‌ای از واکنش‌های آنزیمی، فعال شده و به متابولیت‌های نوکلئوتیدی ریبوزیل و داکسی‌ریبوزیل تبدیل می‌شود. یکی از این متابولیت‌ها، ۵- فلوئورو – '۲ – داکسی یوریدین '۵ – مونوفسفات (FdUMP)، با آنزیم تیمیدیلات سنتاز و فولات احیا شده‌ی $N^{5,10}$- متیل تتراهیدروفولات، یک کمپلکس سه‌تایی با اتصال از نوع کووالانس ایجاد می‌کند که این واکنش جهت ساخت de novo تیمیدیلات اهمیت خطیری دارد. این امر منجر به مهار ساخت DNA به واسطه «مرگ ناشی از عدم تیمین» می‌شود. 5-FU به ۵- فلوئورویوریدین – '۵ – تری‌فسفات (FUTP) تبدیل شده، وارد ساختمان RNA می‌شود و در فرآوری و ترجمه‌ی RNA اختلال ایجاد می‌نماید. به علاوه 5FU به ۵- فلورودی‌اکسی یوریدین – '۵ – تری‌فسفات (FdUTP) نیز تبدیل می‌شود که می‌تواند وارد DNA سلولی شده و موجب مهار سنتز و عملکرد DNA گردد. بنابراین، به نظر می‌رسد سمیت سلولی 5-FU، ناشی از ترکیب تأثیرات آن بر روی هر دوی حوادث با واسطهٔ DNA و RNA باشد.

5-FU از طریق داخل وریدی مصرف می‌شود و فعالیت بالینی دارو به شدت وابسته به برنامه است. به دلیل نیمه عمر بسیار کوتاه (۱۵–۱۰ دقیقه) به طور کلی برنامه‌ی تجویز مداوم نسبت به برنامه‌های تجویز یک‌جا ترجیح داده می‌شوند. تا ۸۵–۸۰٪ دوز مصرفی 5-FU توسط آنزیم شکننده دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) کاتابولیزه می‌شود. یک سندرم اتوزوم مغلوب فارماکوژنتیک بر اثر کمبود نسبی یا کامل آنزیم DPD در ۵٪ از کل بیماران سرطانی دیده می‌شود که در آن، سمیت شدید به شکل سرکوب مغز استخوان، اسهال، موکوزیت و سمیت عصبی روی می‌دهد.



Uracil — 5-FU

5-FU پرمصرف‌ترین دارو در سرطان کولورکتال (هم به صورت درمان adjuvant و هم برای بیماری پیشرفته) به حساب می‌آید. همچنین این دارو علیه طیف گسترده‌ای از تومورهای توپر نظیر سرطان‌های پستان، معده، لوزالمعده، مری، کبد، سر و گردن و مقعد فعالیت دارد. سمیت‌های اصلی عبارتند از سرکوب مغز استخوان، سمیت گوارشی به شکل موکوزیت و اسهال سمیت جلدی به صورت سندرم دست – پا و سمیت عصبی.

کاپسیتابین

کاپسیتابین[1] یک پیش‌داروی فلوروپیریمیدین کاربامات است که فراهمی‌زیستی خوراکی نزدیک به ۸۰–۷۰٪ دارد. همانند 5-FU، کاپسیتابین در فرم اولیه خود، غیرفعال بوده و در کبد تحت متابولیسم وسیع قرار می‌گیرد و از طریق آنزیم کربوکسیل استراز به یک مادهٔ حد واسط به نام '۵ – داکسی – ۵ – فلوروسیتیدین تبدیل می‌شود. این ماده به نوبهٔ خود توسط آنزیم سیتیدین دآمیناز به '۵ – داکسی – ۵ – فلوروریدین تبدیل می‌گردد. این دو مرحله‌ی ابتدایی عمدتاً در کبد صورت می‌گیرند. در انتها، متابولیت مذکور توسط تیمیدین فسفریلاز در تومور مستقیماً به 5-FU هیدرولیز می‌شود.

1. capecitabine

ظاهراً، میزان بیان تیمیدین فسفریلاز در طیف وسیعی از تومورهای توپر به میزان قابل ملاحظه‌ای نسبت به بافت سالم آنها بیشتر است، به ویژه در سرطان‌های پستان و کولورکتال.

کاپسیتابین در درمان سرطان پستان متاستاتیک خواه به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروهای ضدسرطان نظیر دوستاکسل، پاکلیتاکسل، لاپاتینیب، ایکسابپیلون و تراستوزوماب به کار می‌رود. همچنین این دارو در درمان کمکی سرطان کولون (مرحله III و مرحله II پرخطر) و نیز درمان سرطان کولورکتال متاستاتیک (به تنهایی) یا در ترکیب با سایر داروهای سیتوتوکسیک نظیر ایرینوتکان و اکسالی‌پلاتین استفاده می‌شود. در حال حاضر رژیم کاپسیتابین / اکسالی‌پلاتین (XELOX) به طور گسترده‌ای به عنوان خط اول درمان سرطان کولورکتال متاستاتیک و نیز درمان کمکی در بیماران مبتلا به سرطان کولون مرحله III و مرحله II در معرض خطر استفاده می‌شود. سمیت‌های اصلی کاپسیتابین عبارتند از اسهال و سندرم دست - پا. با این که سرکوب مغز استخوان، تهوع، استفراغ، موکوزیت و ریزش مو با این دارو مشاهده می‌شوند، اما میزان بروز آنها به میزان قابل توجهی کمتر از 5-FU وریدی است.

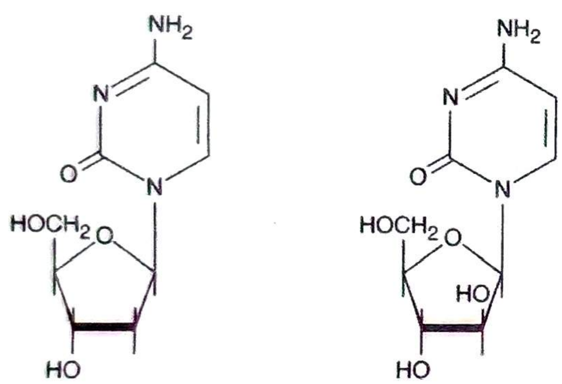
TAS-102

TAS-102 یک آنالوگ فلورو پیریمیدین خوراکی است که در سال ۲۰۱۵ توسط FDA برای درمان CRC متاستاتیک مقاوم پیشرفته تأیید شد. مثل 5-FU، این دارو نیز در شکل والد خود غیرفعال است. این دارو از تری‌فلوریدین که آنالوگ نوکلئوزیدی پیریمیدین فلوئورینه است و تیپیراسیل که مهارکنندهٔ فسفوریلاز تیمیدین (TP) می‌باشد به نسبت 1/0.5 تشکیل شده است. تری‌فلوریدین به شکل منوفسفات متابولیزه می‌شود که TS را مهار می‌کند و مهارکنندهٔ ضعیف‌تری از TS نسبت به FdUMP می‌باشد و نیز به شکل تری‌فسفات متابولیزه می‌شود که مستقیماً به داخل DNA وارد می‌شود و منجر به مهار ساخت و عملکرد DNA می‌گردد. نقش تیپیراسیل، مهار TP است که آنزیم کلیدی برای تجزیه تری‌فلوریدین به شکل غیرفعال آن می‌باشد. بنابراین، تیپیراسیل به سطوح بالاتر تری‌فلوریدین اجازه می‌دهد تا به متابولیت‌های فعال تبدیل شوند. مزیت TAS-102 آنست که در تومورهای مقاوم به 5-FU فعالیت بالینی دارند و فعالیت بالینی آن مشابه انواع جهش یافته RAS و وحشی سرطان کولورکتال می‌باشد. عوارض اصلی محدود به دوز این دارو شامل سرکوب مغز استخوان همراه با نوتروپنی است که بیشتر از آنمی و ترومبوسیتوپنی مشاهده می‌شود. سایر عوارض جانبی آن که معمولاً با فلوروپیریمیدین خوراکی دیده می‌شود، عوارض گوارشی مثل اسهال و استفراغ / تهوع، خستگی و بی‌اشتهایی می‌باشد.

آنالوگ‌های داکسی‌سیتیدین

سیتارابین

سیتارابین (ara-C)[1] یک آنتی‌متابولیت مخصوص مرحله S می‌باشد که توسط داکسی‌سیتیدین کیناز، به '5 - منونوکلئوتید (ara-CMP) تبدیل می‌شود. Ara-CMP با متابولیسم بیشتر به متابولیت‌های دی‌فسفات و تری‌فسفات تبدیل می‌شود و به نظر می‌رسد ara-CTP تری‌فسفات، متابولیت سلول‌کش اصلی باشد. این ماده به طور رقابتی DNA پلی‌مراز α و β را مهار می‌کند. در نتیجه، به ترتیب موجب مهار ساخت و تعمیر DNA می‌شود. این متابولیت وارد ساختمان RNA و DNA نیز می‌شود. واردشدن آن به DNA سبب اختلال در طولانی شدن زنجیره و اختلال در به هم پیوستن قطعات DNA تازه ساخته شده، می‌گردد. به نظر می‌رسد زمان احتباس Ara-CTP در سلول، با میزان کشندگی آن برای سلول‌های بدخیم هماهنگ باشد.



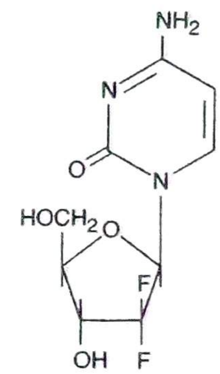
Cytosine deoxyriboside   **Cytosine arabinoside (cytarabine)**

این دارو پس از مصرف داخل وریدی سریعاً پاکسازی می‌گردد، به طوری که اکثر آن دآمینه و به یک شکل غیرفعال تبدیل می‌شود. تعادل stoichiometric بین سطح فعال‌سازی و کاتابولیسم سیتارابین، در تعیین سمیت نهایی آن اهمیت دارد. فعالیت بالینی این دارو تا حد زیادی وابسته به برنامه تجویز است و به دلیل تجزیهٔ سریع، معمولاً از طریق انفوزیون پیوسته در یک دوره ۵ تا ۷ روزه تجویز می‌شود. کاربرد این دارو صرفاً به بدخیمی‌های خونی (از جمله لوسمی میلوژن حاد و لنفوم غیرهوچکین) محدود می‌شود. سیتارابین مطلقاً در تومورهای توپر مؤثر نیست. عوارض جانبی اصلی درمان با این دارو عبارتند از سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، تهوع، استفراغ و سمیت عصبی (در دوزهای بالا).

1. Cytarabine

ژمسیتابین

ژمسیتابین[1] یک آنالوگ دئوکسی سیتیدین است که فلوئور در آن جایگزین شده و در ابتدا توسط آنزیم داکسی‌سیتیدین کیناز به فرم مونوفسفات فسفریله می‌شود و سپس توسط نوکلئوزیدکینازهای دیگر به اشکال دی – و تری فسفات نوکلئوتید تبدیل می‌شود. به نظر می‌رسد اثر ضدتوموری آن ناشی از چند عملکرد باشد: مهارریبونوکلئوتید ردوکتاز به وسیله ژمسیتابین دی‌فسفات که سطح داکسی ریبونوکلئوزید تری‌فسفات ضروری برای ساخت DNA را کاهش می‌دهد؛ مهار DNA پلیمراز آلفا و DNA پلیمراز بتا توسط ژمسیتابین تری‌فسفات که به مهار ساخت و ترمیم DNA می‌انجامد؛ و شرکت کردن ژمسیتابین تری‌فسفات در DNA که منجر به مهار سنتز و عملکرد DNA می‌شود.



Gemcitabine

برخلاف سیتارابین که در تومورهای توپر، غیرفعال بود، ژمسیتابین دارای طیف گسترده‌ای از فعالیت علیه تومورهای توپر و بدخیمی‌های هماتولوژیک می‌باشد. این آنالوگ نوکلئوزیدی در ابتدا برای درمان سرطان پیشرفته لوزالمعده مجوز گرفت اما امروزه در طیف گسترده‌ای از بدخیمی‌ها، از جمله سرطان ریه غیرسلول کوچک (NSCLC)، سرطان مثانه، سرطان تخمدان، سارکوم بافت نرم و لنفوم غیرهوچکین به شکل رایجی به کار می‌رود. سرکوب مغز استخوان به شکل نوتروپنی، سمیت اصلی محدودکنندهٔ دوز است. تهوع و استفراغ در ۷۰٪ بیماران روی می‌دهد و یک سندرم شبه آنفلوانزا نیز مشاهده شده است. در موارد نادر، سندرم‌های میکروآنژیوپاتی کلیوی، از جمله سندرم همولیتیک – اورمیک (HUS) و پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) گزارش شده‌اند.

آنتاگونیست‌های پورین

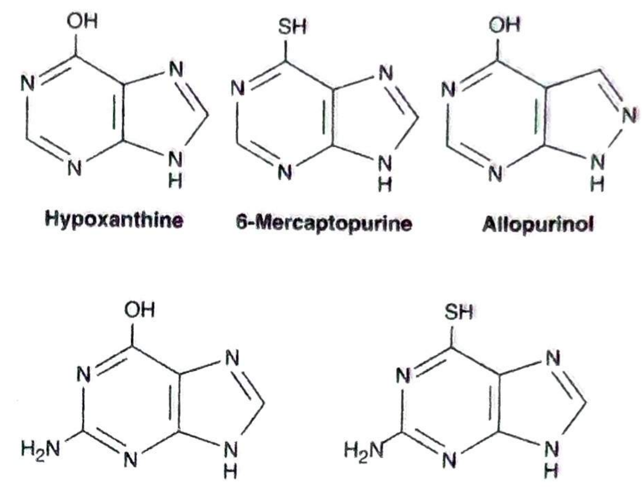
۶- تیوپورین‌ها

۶ – مرکاپتوپورین (6-MP) اولین دارو از سری آنالوگ‌های تیوپورین بود که به عنوان یک داروی ضدسرطان، مفید تشخیص داده شد. این دارو عمدتاً در درمان لوسمی حاد اطفال به کار می‌رود و یک آنالوگ بسیار مشابه آن (آزاتیوپرین) به عنوان یک داروی مهارکنندهٔ ایمنی تجویز می‌شود (فصل ۵۵). همانند سایر تیوپورین‌ها 6-MP در فرم اولیه‌ی خود غیرفعال بوده، می‌بایست توسط هیپوگزانتین – گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (HGPRT) به شکل نوکلئوتیدی تک فسفاته (۶- تیواینوزینیک اسید) متابولیزه شود که خود موجب مهار چندین آنزیم مسئول سنتز de novo نوکلئوتیدهای پورین می‌شود (شکل ۶-۵۴). شکل مونوفسفات در نهایت به شکل تری‌فسفات متابولیزه می‌شود که سپس در RNA و DNA ادغام می‌گردد. مقادیر قابل ملاحظه‌ای از اسید تیوگوانیلیک و ۶- متیل مرکاپتوپورین ریبوتید (MMPR) نیز، از 6-MP ساخته می‌شوند. این متابولیت‌ها ممکن است در فعالیت سیتوتوکسیک آن دخیل باشند.

۶- تیوگوانین (6-TG) نیز آنزیم‌های متعددی را در مسیر بیوسنتز de novo نوکلئوتید پورین مهار می‌کند. مجموعه‌ای از ضایعات متابولیک در ارتباط با این عمل ایجاد می‌شوند. اینها عبارتند از مهار تبدیل نوکلئوتیدهای پورین به همدیگر؛ کاهش مقادیر داخل سلولی نوکلئوتیدهای گوانین که موجب مهار ساخت گلیکوپروتئین می‌شود؛ تداخل در تشکیل DNA و RNA. 6-TG هنگام مصرف همراه با سیتارابین (cytarabine) در درمان لوسمی حاد بزرگسالان، تأثیر هم‌افزایی به جای می‌گذارد.

6-MP بر اثر یک واکنش اکسیداسیون کاتالیزه شده توسط گزانتین اکسیداز به یک متابولیت غیرفعال (اسید ۶ – تیواوراسیک) تبدیل می‌شود، در حالی که 6-TG دستخوش دآمیناسیون قرار می‌گیرد. این یک فرآیند مهم است، زیرا آلوپورینول (آنالوگ پورین) که یک مهارکنندهٔ قوی گزانتین اکسیداز می‌باشد، اغلب به عنوان یک عامل حمایتی در درمان افراد مبتلا به لوسمی‌های حاد به منظور پیشگیری از هیپراوریسمی ناشی از لیز سلول‌های تومور تجویز می‌شود. از آن جایی که آلوپورینول گزانتین اکسیداز را مهار می‌کند، تجویز همزمان آلوپورینول و 6-MP، سطح 6-MP را افزایش می‌دهد و به سمیتی شدید می‌انجامد. در این شرایط، دوز مرکاپتوپورین را باید به میزان ۵۰ تا ۷۵ درصد کاهش داد. در مقابل، چنین تداخلی با 6-TG روی نمی‌دهد و می‌توان آن را با دوز کامل به همراه آلوپورینول تجویز کرد.

1. Gemcitabine



Hypoxanthine 6-Mercaptopurine Allopurinol

Guanine 6-Thioguanine

به علاوه، تیوپورین‌ها توسط آنزیم تیوپورین متیل‌ترانسفراز (TPMT) متابولیزه می‌شود که یک گروه متیل را به حلقهٔ تیوپورین متصل می‌کند. یک سندرم فارماکولوژیک توصیف شده که در آن، کمبود نسبی یا کامل این آنزیم وجود دارد. افراد مبتلا به این سندرم، در معرض خطر سمیت‌های شدید به شکل سرکوب مغز استخوان و عوارض گوارشی (موکوزیت و اسهال) قرار دارند.

فلودارابین

فلودارابین[1] فسفات در بدن سریعاً به ۲ - فلوئورو آرابینوفورانوزیل آدنین، دفسفریله می‌شود و سپس در داخل سلول توسط داکسی‌سیتیدین کیناز به حالت مونوفسفات تبدیل می‌شود که سرانجام به تری‌فسفات، فسفریله می‌گردد. این محصول از طریق مهار DNA پلی‌مراز α و β در روند ساخت و ترمیم DNA اختلال ایجاد می‌کند. شکل تری‌فسفات نیز به طور مستقیم به داخل DNA ادغام می‌شود و در نتیجه، ساخت و عملکرد DNA را مهار می‌کند. متابولیت دی‌فسفات فلودارابین، ریبونوکلئوتید ردوکتاز را مهار می‌کند که به مهار دئوکسی ریبونوکلئوتید تری‌فسفات‌های ضروری می‌انجامد. سرانجام، فلودارابین، آپوپتوز را در سلول‌های مستعد (از طریق روش ناشناخته تا به امروز) القا می‌کند. این آنالوگ نوکلئوتید پورین، عمدتاً در درمان لنفوم غیرهوچکین درجه پایین و لوکمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) مورد استفاده قرار می‌گیرد. فلودارابین فسفات به صورت تزریقی مصرف شده و ۲۵ تا ۳۰ درصد داروی اولیه از راه ادرار دفع می‌شود. سمیت اصلی محدودکننده دوز، سرکوب مغز استخوان است. این دارو یک مهارکنندهٔ قوی دستگاه ایمنی با اثرات مهار بر سلول‌های CD4 و CD8 است. بیماران در معرض خطر عفونت‌های فرصت‌طلب نظیر قارچ‌ها، هرپس و پنومونی **پنوموسیستیس** **jiroveci**(PCP) قرار دارند. برای پیشگیری از این پنومونی، تجویز تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول (با دو برابر قدرت) دست‌کم سه بار در هفته و ادامه دادن آن تا یک سال پس از توقف درمان با فلودارابین لازم است.

کلادریبین

کلادریبین (۲ - کلرودئوکسی آدنوزین) یک آنالوگ نوکلئوزید پورینی است که تا حد زیادی برای سلول‌های لنفاوی اختصاصی می‌باشد. داروی اصلی غیرفعال است و ابتدا دئوکسی سیتیدین کیناز آن را به شکل مونوفسفریله تبدیل می‌کند؛ در نهایت به شکل تری‌فسفات تبدیل می‌شود که این در DNA ادغام می‌گردد. به علاوه، متابولیت تری‌فسفات با مهار DNA پلیمرازα و DNA پلیمراز β، به ترتیب ساخت و ترمیم DNA را مختل می‌کند. کلادریبین جهت درمان لوسمی سلول مویی[2] توصیه شده است و همچنین جهت دیگر بدخیمی‌های لنفاوی با درجه‌ی پایین، مثل CLL و لنفوم غیرهوچکین درجه پایین به کار می‌رود. آن را معمولاً به صورت یک انفوزیون واحد ۷ روزه به طور پیوسته مصرف می‌نمایند؛ تحت چنین شرایطی، ایمنی مصرف آن تا حد زیادی قابل کنترل بوده و سمیت اصلی، سرکوب موقت مغز استخوان است. این دارو نیز همانند دیگر آنالوگ‌های نوکلئوزید پورینی دارای اثرات سرکوب کننده‌ی ایمنی است و در بیماران مصرف کننده، کاهش سلول‌های CD4 و CD8 روی می‌دهد که برای بیش از یک سال طول می‌کشد.

فرآورده‌های طبیعی به کار رفته در شیمی‌درمانی سرطان

آلکالوئیدهای وینکا

آلکالوئیدهای وینکا مرحلهٔ پلیمریزاسیون توبولین را مهار می‌کنند. در این مرحله اجتماع میکروتوبول‌ها به خصوص آنها که در دستگاه میتوزی دوکی هستند گسسته می‌شود. این اثر مهاری منجر به توقف میتوز در متافاز شده، تقسیم سلولی را متوقف می‌کند و منجر به مرگ سلول می‌شود. بنابراین، آلکالوئیدهای وینکا در مرحلهٔ M چرخه سلولی عمل می‌کنند. میکروتوبول‌ها نیز نقش مهمی در نگهداری شکل سلول و حرکت سلولی دارند و انتقال داخل سلولی پروتئین‌های سلولی را تسهیل می‌کنند. به همین ترتیب، مهار تشکیلات میکروتوبولی عواقب مهمی دارد که می‌تواند منجر به مرگ سلول شود.

1. fludarabin

2. hairy cell leukemia

جدول ۴-۵۴. محصولات دارویی طبیعی جهت شیمی‌درمانی سرطان‌ها: فعالیت بالینی و سمیت

دارو	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	سمیت حاد	سمیت تأخیری
بلئومایسین	اتصال رادیکال‌های آزاد اکسیژن به DNA باعث شکست در DNA تک‌رشته‌ای و دورشته‌ای می‌شود.	لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، سرطان سلول زایا، سرطان سروگردن	واکنش‌های آلرژیک، تب، افت فشارخون	سمیت پوستی، فیبروز ریوی، موکوزیت، ریزش موها
دانوروبیسین	اتصال رادیکال‌های آزاد اکسیژن به DNA باعث شکست در DNA تک رشته‌ای و دورشته‌ای می‌شود؛ مهار توپوایزومراز II، در داخل DNA جای می‌گیرد.	AML، ALL	تهوع، استفراغ، تب، ادرار قرمز (نه خون ادراری)	سمیت قلبی (متن را ببینید)، ریزش موها، سرکوب مغز استخوان
دوستاکسل	مهار میتوز	سرطان پستان، سرطان ریه غیر سلول کوچک، سرطان پروستات، سرطان معده، سرطان سر و گردن، سرطان تخمدان، سرطان مثانه	بیش حساسیتی	سمیت عصبی، احتباس مایع، سرکوب مغز استخوان همراه با نوتروپنی
دوکسوروبیسین	اتصال رادیکال‌های آزاد اکسیژن به DNA باعث شکست در DNA تک‌رشته‌ای و دورشته‌ای می‌شود؛ مهار توپوایزومراز II، در داخل DNA جای می‌گیرد.	سرطان پستان، لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، سارکوم بافت نرم، سرطان تخمدان، سرطان ریه غیرسلول کوچک و سلول کوچک، سرطان تیروئید، تومور ویلمز، نوروبلاستوم	تهوع، استفراغ، ادرار قرمز (نه خون ادراری)	سمیت قلبی (متن را ببینید)، ریزش موها، سرکوب مغز استخوان، استوماتیت
اتوپوزید	مهار توپوایزومراز II	سرطان ریه غیرسلول کوچک و سلول کوچک، لنفوم غیرهوچکین، سرطان معده	تهوع، استفراغ، افت فشارخون	ریزش موها، سرکوب مغز استخوان
ایداروبیسین	اتصال رادیکال‌های آزاد اکسیژن به DNA باعث شکست در DNA تک رشته‌ای و دورشته‌ای می‌شود؛ مهار توپوایزومراز II، در داخل DNA جای می‌گیرد.	AML، ALL، CML در بحران بلاست	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، سمیت قلبی
ایرینوتکان	مهار توپوایزومراز I	سرطان کولورکتال، سرطان معده - مری، سرطان ریه غیرسلول کوچک و سلول کوچک	اسهال، تهوع، استفراغ	اسهال، سرکوب مغز استخوان، تهوع، استفراغ
میتومایسین	همانند یک داروی آلکیله کننده عمل می‌نماید و پیوندهای متقاطع با DNA تشکیل می‌دهد؛ تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن که DNA را هدف می‌گیرند.	سرطان مثانه سطحی، سرطان معده، سرطان پستان، سرطان ریه غیرسلول کوچک، سرطان سر و گردن (همراه با پرتودرمانی)	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، بی‌اشتهایی، خستگی، سندرم همولیتیک - اورمیک
پاکلیتاکسل	مهار میتوز	سرطان پستان، سرطان ریه غیرسلول کوچک و	تهوع، استفراغ، افت فشارخون، آریتمی، بیش-	سرکوب مغز استخوان، نوروپاتی حسی محیطی

جدول ۴-۵۴. محصولات دارویی طبیعی جهت شیمی‌درمانی سرطان‌ها: فعالیت بالینی و سمیت

دارو	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	سمیت حاد	سمیت تأخیری
		سلول کوچک، سرطان تخمدان، سرطان معده - مری، سرطان پروستات، سرطان مثانه، سرطان سر و گردن	حساسیتی	
توپوتکان	مهار توپوایزومراز I	سرطان ریه سلول کوچک، سرطان تخمدان	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان
وین‌بلاستین	مهار میتوز	لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، سرطان سلول زایا، سرطان پستان، سارکوم کاپوزی	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، ریزش موها، SIADH، حوادث عروقی
وین‌کریستین	مهار میتوز	ALL، لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، رابدومیوسارکوم، نوروبلاستوم، تومور ویلمز	ندارد	سمیت عصبی همراه با نوروپاتی محیطی، ایلئوس فلجی، سرکوب مغز استخوان، ریزش موها، SIADH
وینورل‌بین	مهار میتوز	سرطان ریه غیرسلول کوچک، سرطان پستان، سرطان تخمدان	تهوع و استفراغ	سرکوب مغز استخوان، یبوست، SIADH

ALL: لوسمی لنفوبلاستیک حاد، AML: لوسمی میلوژن حاد، CML: لوسمی میلوژن مزمن

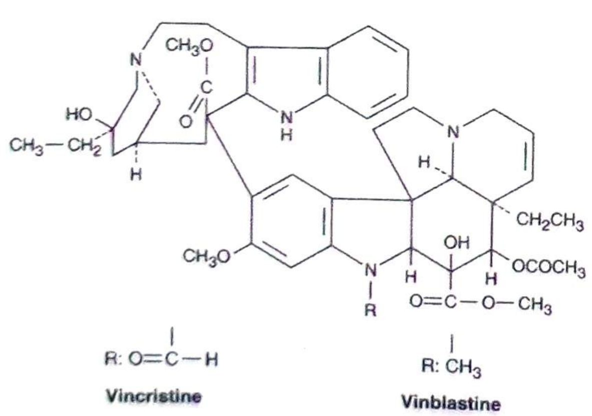
وین‌بلاستین

وین‌بلاستین[1] یک آلکالوئید است که از گیاه *Vinca rosea*، گل تلگرافی، استخراج می‌شود. وین‌بلاستین و دیگر آلکالوئیدهای وینکا توسط سیستم P450 کبدی متابولیزه می‌شوند و بخش عمده‌ی دارو توسط سیستم کبدی - صفراوی در مدفوع دفع می‌شود. به این ترتیب، تعدیل دوز در شرایط اختلال عملکرد کبد ضروری است. عوارض جانبی اصلی در جدول ۴-۵۴ نوشته شده‌اند و شامل تهوع، استفراغ و سرکوب مغز استخوان و همچنین طاسی هستند. به علاوه، این دارو یک تاول‌زای قوی است و احتیاط در زمان تجویز آن باید رعایت شود. این دارو در درمان بیماری هوچکین، لنفوم‌های غیرهوچکین، سرطان پستان و سرطان سلول زایا، فعالیت بالینی دارد.

وین‌کریستین

وین‌کریستین[2] هم یک آلکالوئید استخراج شده از *Vinca rosea* می‌باشد و از لحاظ ساختمان وابستگی نزدیکی به وین‌بلاستین دارد. مکانیسم عمل، مکانیسم مقاومت و فارماکولوژی بالینی آن مشابه وین‌بلاستین است. وین‌کریستین، با وجود این تشابهات به وین‌بلاستین، طیف فوق‌العاده متفاوتی از فعالیت بالینی و کیفیت سمیت‌ها دارد که قسمت عمدهٔ آن به دلیل میل ترکیبی بالا به میکروتوبول‌های آکسونی می‌باشد.

وین‌کریستین همراه با پردنیزون جهت القای فرونشینی لوسمی لنفوبلاستی حاد کودکان، با موفقیت قابل ملاحظه مورد استفاده قرار گرفته است. این دارو همچنین در برخی دیگر از بدخیمی‌های خونی از قبیل لنفوم هوچکین و غیرهوچکین و میلوم مولتیپل و در چندین تومور کودکان شامل رابدومیوسارکوم، نوروبلاستوما، سارکوم یوئینگ و تومور ویلمز فعال می‌باشد.



سمیت اصلی محدودکننده دوز، سمیت عصبی است که معمولاً به صورت نوروپاتی حسی محیطی مشخص می‌شود، اگرچه اختلال عمل سیستم عصبی اتونوم به صورت افت فشار وضعیتی، احتباس

1. vinblastine
2. vincristine

ادراری و ایلئوس فلجی یا یبوست، فلج اعصاب کرانیال، آتاکسی، تشنج و کما نیز مشاهده شده‌اند. با این که سرکوب مغز استخوان ممکن است روی دهد، اما عموماً نسبت به وین‌بلاستین خفیف‌تر است و اهمیت کمتری دارد. عارضه جانبی بالقوه دیگری که می‌تواند روی دهد، سندرم ترشح نامناسب هورمون آنتی‌دیورتیک (SIADH) است.

وینورل‌بین

وینورل‌بین[1] یک مشتق نیمه‌صناعی وین‌بلاستین است که مکانیسم عمل آن مشابه وین‌بلاستین و وین‌کریستین می‌باشد، یعنی میتوز سلول‌ها را در مرحله M با تداخل در پلی‌مریزاسیون توبولین مهار می‌کند. این ماده در سرطان ریه غیرسلول کوچک (NSCLC)، سرطان پستان و تخمدان، فعال است. سرکوب مغز استخوان و نوتروپنی، سمیت محدودکننده دوز است، اما عوارض جانبی دیگر، شامل تهوع، استفراغ، افزایش گذرا در تست‌های عملکرد کبدی، سمیت عصبی و SIADH است.

تاگزان‌ها و سایر داروهای ضدمیکروتوبولی

پاکلیتاکسل یک استر آلکالوئیدی است که از صنوبر غربی[2] و صنوبر اروپایی[3] استخراج می‌شود. این دارو به عنوان یک سم دوک میتوز، با اتصال قدرتمند به میکروتوبول‌ها از طریق تشدید پلیمریزاسیون توبولین، اثر می‌نماید. این پیشبرد چیده شدن میکروتوبول‌ها توسط پاکلیتاکسل موجب مهار میتوز و تقسیم سلولی می‌گردد. به همین ترتیب، پاکلی‌تاکسل و سایر تاکسان‌ها در مرحلهٔ M چرخه سلولی عمل می‌کنند.

پاکلیتاکسل در انواع گسترده‌ای از تومورهای توپر شامل سرطان تخمدان، سرطان پیشرفته پستان، سرطان غیرسلول کوچک ریه (NSCLC) و سلول کوچک ریه (SCLC)، سروگردن، مری، پروستات و مثانه و سارکوم کاپوزی مرتبط با AIDS دارای فعالیت قابل ملاحظه می‌باشد. این دارو به میزان زیادی توسط سیستم P450 متابولیزه می‌شود و تقریباً ۸۰٪ از دارو از طریق مسیر کبدی - صفراوی در مدفوع دفع می‌شود. به این علت، در زمینه اختلال عملکرد کبدی به کاهش دوز نیاز دارد. سمیت‌های اصلی محدودکننده دوز در جدول ۴-۵۴ فهرست شده‌اند. واکنش‌های افزایش حساسیت ممکن است در ۵٪ بیماران دیده شوند، اما میزان بروز آنها از طریق تجویز قبلی دگزامتازون، دیفن‌هیدرامین و مسدودکننده‌های H_2 قابل کاهش است.

1. vinorelbine
2. taxus brevifolia
3. taxus baccata

یک فرمولاسیون جدید پاکلی‌تاکسل که به آلبومین متصل است (Abraxane)، برای درمان چندین تومور توپر از جمله سرطان پستان، سرطان پانکراس و سرطان ریه غیرسلول کوچک مجوز گرفته است. برخلاف پاکلی‌تاکسل، این فرمولاسیون با واکنش‌های بیش‌حساسیتی همراه نیست و تجویز دارو برای جلوگیری از این واکنش‌ها ضرورت ندارد. به علاوه، این دارو بسیار کمتر از پاکلی‌تاکسل به سرکوب مغز استخوان می‌انجامد و سمیت عصبی آن ظاهراً بسیار آسان‌تر قابل برگشت است.

دوستاکسل یک تاگزان نیمه‌صناعی مشتق از درخت سرخدار اروپایی[4] است. مکانیسم عمل، متابولیسم و حذف آن همانند پاکلی‌تاکسل است. این دارو جهت استفاده به عنوان درمان خط دوم در سرطان پیشرفته پستان و سرطان ریه غیرسلول کوچک (NSCLC) تأیید شده و همچنین در سرطان سروگردن، سرطان ریه سلول کوچک، سرطان معده، سرطان پیشرفته تخمدان مقاوم به پلاتین و سرطان مثانه دارای فعالیت عمده‌ای می‌باشد. سیستم‌های اصلی آن در جدول ۴-۵۴ ذکر شده‌اند.

کابازی تاکسل یک تاکسان نیمه صناعی است و مکانیسم عمل، متابولیسم و حذف آن، مشابه دیگر تاکسان‌ها است، با این حال برخلاف دیگر تاکسان‌ها، کابازی تاکسل یک سوبسترای ضعیف برای پمپ خارج کننده گلیکوپروتئین P واجد مقاومت چند دارویی است و بنابراین در درمان تومورهای مقاوم به داروهای متعدد مفید می‌باشد. این دارو در ترکیب با پردنیزون برای استفاده در درمان خط دوم سرطان پروستات متاستاتیک و مقاوم به هورمون که قبلاً با رژیم‌های حاوی دوستاکسل درمان می‌شدند، مورد تأیید قرار گرفته است. مسمومیت اصلی آن سرکوب مغز استخوان، سمیت عصبی و واکنش‌های آلرژیک است.

ایکساپیپلون (هر چند یک تاگزان نیست) یک آنالوگ نیمه‌صناعی اپوتیلون B است که به عنوان یک مهارکنندهٔ میکروتوبول عمل می‌کند. این دارو مستقیماً به بتا - توبولین در میکروتوبول‌ها متصل می‌شود و دینامیک طبیعی میکروتوبول‌ها را مهار می‌کند، به این ترتیب در فاز M چرخه‌ی سلولی فعال است. این ماده به تازگی برای درمان سرطان پستان متاستاتیک (به تنهایی یا در ترکیب با کاپسیتابین فلوئوروپیریمیدین خوراکی) مجوز گرفته است. این دارو در تومورهای مقاوم به دارویی که گلیکوپروتئین P را بیش از حد بروز می‌دهند یا جهش‌های توبولین دارند، به فعالیت ادامه می‌دهد. عوارض جانبی اصلی عبارتند از سرکوب مغز استخوان، واکنش‌های بیش‌حساسیتی و سمیت عصبی (به شکل نوروپاتی حسی محیطی).

اریبولین[5]، آنالوگ صناعی Halichondrin B است و عملکرد میکروتوبول‌ها را مهار می‌کند که منجر به توقف در فاز G_2-M

4. European yew tree
5. Eribulin

چرخه‌ی سلولی می‌شود. ظاهراً این دارو به میزان کم‌تری نسبت به پمپ خارج کننده‌ی گلیکوپروتئین P واجد مقاومت چنددارویی حساس می‌باشد و در تومورهای مقاوم به دارو که گلیکوپروتئین P را بیش از اندازه تولید می‌کنند به فعالیت خود ادامه می‌دهد. این دارو در حال حاضر برای درمان بیماران دارای سرطان پستان متاستاتیک تأیید شده است.

اپی‌پودوفیلوتوکسین‌ها

اتوپوزید یک مشتق نیمه‌صناعی پودوفیلوتوکسین است که از ریشهٔ سیب هندی (*Podophyllum peltatum*) استخراج می‌شود. اشکال داخل وریدی و خوراکی اتوپوزید در ایالات متحده در دسترس و مورد تأیید هستند. فراهمی زیستی خوراکی در حدود ۵۰٪ است و لذا دوز خوراکی باید دو برابر دوز داخل وریدی باشد. ۳۰ تا ۵۰ درصد دارو در ادرار دفع می‌شود و کاهش دوز در افراد مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی لازم است. اتوپوزاید؛ توپوایزومراز II که آنزیم مسئول برش و اتصال مجدّد DNA دورشته‌ای است، یک مجموعه را تشکیل می‌دهد و DNA منجر به مهار فعالیت عملیاتی توپوایزومراز II با مهار ساخت و عملکرد DNA می‌شود. اتوپوزید در سرطان سلول زایا، سرطان ریه سلول کوچک و غیرسلول کوچک (NSCLC)، لنفوم‌های هوچکین و غیرهوچکین، و سرطان معده به کار رفته است. سمیت‌های اصلی در جدول ۴-۵۴ لیست شده‌اند.

کامپتوتسین‌ها

کامپتوتسین‌ها[1] فرآورده‌های طبیعی از درخت *Camptotheca acuninata* (که اصالتاً در چین یافت می‌شود) هستند که فعالیت توپوایزومراز I، آنزیمی کلیدی که مسئول برش و ترمیم مجدد زنجیره‌های DNA تک‌رشته‌ای است، را مهار می‌کنند. مهار عمل این آنزیم به آسیب DNA منجر می‌گردد. **توپوتکان** و **ایرینوتکان** دو آنالوگ کامپتوتسین هستند که در طب بالینی در آمریکا استفاده می‌شوند. اگرچه هر دو، یک هدف مولکولی مشترک را غیرفعال می‌کنند، طیف عملکرد بالینی آنها نسبتاً متفاوت است.

توپوتکان به عنوان خط دوم در درمان بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته تخمدان اندیکاسیون دارد که در شیمی‌درمانی بر پایه پلاتین شکست داشته‌اند و همچنین به عنوان خط دوم درمان سرطان ریه سلول کوچک تأیید شده است. روش اصلی حذف دارو دفع کلیوی است و به این علت، در بیماران مبتلا به عملکرد غیرطبیعی کلیوی، تعدیل دوز لازم است. ایرینوتکان یک پیش‌دارو است که عمدتاً در کبد توسط آنزیم کربوکسیل‌استراز به متابولیت **SN-38** تبدیل می‌گردد که به عنوان یک مهارکنندهٔ توپوایزومراز I، ۱۰۰۰ بار قوی‌تر از ترکیب اولیه است. برخلاف توپوتکان، ایرینوتکان و SN-38 به طور عمده از طریق صفرا و مدفوع دفع می‌شوند و در زمینه اختلال عملکرد کبدی کاهش دوز لازم است. ایرینوتکان در ابتدا به عنوان درمان تک‌دارویی خط دوم در بیمارانی که مبتلا به سرطان متاستاتیک کولورکتال هستند و در درمان بر پایه فلورواوراسیل موفق نبوده‌اند کاربرد داشته است. هم‌اکنون به عنوان درمان خط اول به هنگام استفاده ترکیبی به همراه 5-FU و لکوورین تأیید شده است که این ترکیب به نام FOLFIRI شناخته می‌شود. سرکوب مغز استخوان و اسهال، شایع‌ترین عوارض جانبی می‌باشند (جدول ۴-۵۴). دو شکل از اسهال وجود دارد: یک شکل زودرس که ظرف ۲۴ ساعت پس از تجویز روی می‌دهد و تصور می‌شود یک واقعه کولینرژیک است که به طور مؤثری با آتروپین درمان می‌شود و یک شکل دیررس اسهال که معمولاً ۱۰-۲ روز پس از درمان روی می‌دهد. اسهال دیررس می‌تواند شدید باشد و منجر به اختلال قابل توجه الکترولیتی و دهیدراسیون در برخی از موارد می‌گردد.

ایرینوتکان لیپوزومی در ترکیب با 5-FU ولکوورین در درمان آدنوکارسینوم متاستاتیک پانکراس بعد از عود بیماری به دنبال درمان با ژمسیتابین تأیید شده است. عوارض جانبی اصلی آن که به ترکیب لیپوزومی آن مربوط می‌شود شامل سرکوب مغز استخوان و عوارض گوارشی شامل اسهال، تهوع و استفراغ است. اطلاعات نسبتاً کمی در مورد فارماکولوژی بالینی و متابولیسم این ترکیب لیپوزومی ایرینوتکان در دسترس است.

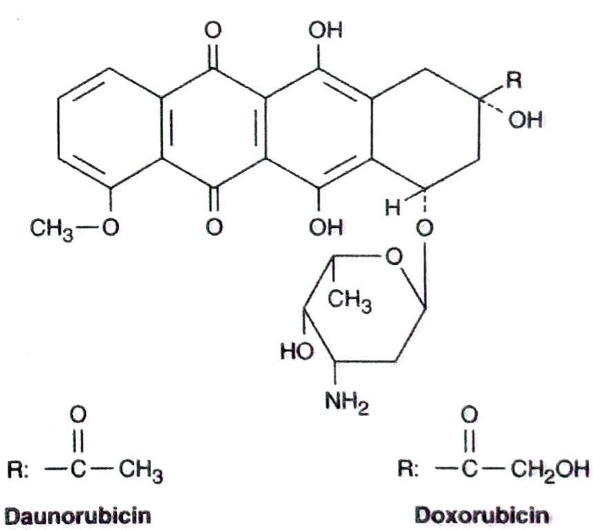
آنتی‌بیوتیک‌های ضدتومور

انجام آزمایشات غربالی[2] بر روی محصولات میکروبی، منجر به کشف تعدادی ترکیبات مهارکنندهٔ رشد شده است که ثابت گردیده از لحاظ بالینی در شیمی‌درمانی سرطان مفید می‌باشند. بسیاری از این آنتی‌بیوتیک‌ها با قرارگرفتن در میان بازهای خاص به DNA متصل می‌شوند و ساخت RNA یا DNA (یا هردو) را مهار کرده، سبب تجزیهٔ رشته DNA و اختلال در تقسیم سلول می‌شوند. تمامی آنتی‌بیوتیک‌های ضدسرطان که امروزه در دسترس هستند، محصولاتی از سویه‌های گوناگون قارچ خاکزی *استرپتومیسس*[3] می‌باشند. اینها عبارتند از آنتراسیکلین‌ها، بلئومایسین و میتومایسین.

1. camptothecins
2. screening
3. streptomyces

آنتراسیکلین‌ها

آنتی‌بیوتیک‌های آنتراسیکلین که از *Streptomyces peucetius var caesius* استخراج می‌شوند، از شایع‌ترین داروهای ضدسرطان با سمیت سلولی می‌باشند. دوکسوروبیسین[1] و دانوروبیسین[2] دو دارو از این رده می‌باشند که ساختمان آنها در ادامه نشان داده شده است. چندین آنالوگ دیگر آنتراسیکلین وارد مصارف بالینی شده‌اند، از جمله ایداروبیسین، اپیروبیسین و میتوکسانترون. آنتراسیکلین‌ها از طریق چهار مکانیسم اصلی، تأثیر سیتوتوکسیک خود را اعمال می‌کنند: (۱) مهار توپوایزومراز II؛ (۲) تولید رادیکال‌های آزاد سمی کینون و رادیکال‌های آزاد اکسیژن از طریق یک فرایند احیاکنندهٔ آنزیمی و وابسته به آهن، (۳) اتصال قوی به DNA با قرارگیری در میان بازوها و متعاقباً مهار ساخت DNA و RNA و برش رشته DNA؛ و (۴) اتصال به غشای سلولی برای تغییر در سیالیت و انتقال یون. هر چند مکانیسم دقیق اثرات سیتوتوکسیک آنتراسیکلین‌ها به دقت روشن نشده (و ممکن است به نوع هر تومور خاص بستگی داشته باشد)، اکنون به خوبی می‌دانیم که مکانیسم تشکیل رادیکال‌های آزاد، علت سمیت قلبی ناشی از آنتراسیکلین‌ها است (جدول ۴-۵۴).



آنتراسیکلین‌ها به صورت داخل وریدی استفاده می‌شوند. این داروها به طور گسترده‌ای توسط کبد، با احیا و هیدرولیز استخلاف‌های حلقه متابولیزه می‌گردند. شکل هیدروکسیله متابولیت‌ها فعال است، در حالی که شکل آگلیکون غیرفعال می‌باشد. تا ۵۰٪ از دارو در مدفوع و از طریق دفع صفراوی دفع می‌شود و به این علت، در زمینه اختلال عملکرد کبدی کاهش دوز دارو لازم است. اگرچه آنتراسیکلین‌ها معمولاً طی یک برنامه ۳ هفته یک بار تجویز می‌شوند، اما برنامه‌های جایگزینی از قبیل دوز پایین هفتگی یا انفوزیون مداوم ۹۶-۷۲ ساعته تأثیرگذاری بالینی یکسان با سمیت کمتری را نشان داده‌اند.

دوکسوروبیسین یکی از مهمترین داروهای بالینی ضدسرطان بوده و استفادهٔ بالینی عمده‌ای در سرطان‌های پستان، آندومتر، تخمدان، بیضه، تیروئید، معده، مثانه، کبد، ریه، سارکوم‌های بافت نرم و در چندین سرطان دوران کودکی از جمله نوروبلاستوم، سارکوم یوئینگ، استئوسارکوم و رابدومیوسارکوم دارد. این دارو همچنین از نظر بالینی در سرطان‌های خون، شامل لوسمی لنفوبلاستی حاد، میلوم متعدد، بیماری هوچکین و لنفوم‌های غیرهوچکین، مفید می‌باشد. عموماً همراه با سایر داروهای ضدسرطان، مصرف می‌شود. (مثلاً همراه با سیکلوفسفامید، سیس-پلاتین و 5-FU) و فعالیت بالینی در مورد رژیم‌های ترکیبی در مقایسه با درمان تک‌دارویی بهبود می‌یابد.

دانوروبیسین نخستین دارو در این کلاس بود و هنوز در درمان لوسمی میلوئید حاد به کار می‌رود. برخلاف دوکسوروبیسین، کارآیی آن در تومورهای توپر محدود است.

ایداروبیسین (idarubicin) یک آنالوگ گلیکوزیدی آنتراسیکلین و نیمه صناعی دانوروبیسین است که در ترکیب با سیتارابین، جهت مصرف در لوسمی میلوئید حاد مورد تأیید می‌باشد. ایداروبیسین در صورت ترکیب با سیتارابین، در ایجاد فرونشینی‌های کامل بیماری و بهبود بقا در بیماران دچار AML، ظاهراً تأثیر نسبتاً بیشتری از دانوروبیسین دارد.

اپیروبیسین یک آنالوگ آنتراسیکلین است که مکانیسم اثر و فارماکولوژی بالینی آن همانند تمام آنتراسیکلین‌های دیگر می‌باشد. این دارو در ابتدا جهت استفاده به عنوان جزئی از درمان کمکی در سرطان پستان مرحله ابتدایی با گره‌های لنفاوی مثبت تأیید شد، اما جهت درمان سرطان متاستاتیک پستان و سرطان مری - معده نیز به کار می‌رود.

میتوکسانترون (دی‌هیدروکسی آنتراسندیون) یک ترکیب آنتراسین است که ساختار آن حلقه آنتراسیکلین را تداعی می‌کند. این ترکیب به DNA متصل شده و باعث شکست رشته و جلوگیری از ساخت هم DNA و هم RNA می‌شود. در حال حاضر از این دارو در درمان سرطان پروستات پیشرفته و حساس به هورمون و لنفوم غیرهوچکین با درجه پایین استفاده می‌شود. همچنین این دارو در سرطان پستان و لوسمی میلوئید حاد بالغین و اطفال قابل استفاده است. سمیت محدود به دوز این دارو، سرکوب مغز استخوان به همراه لوکوپنی است و حالت تهوع خفیف و استفراغ، موکوزیت و ریزش مو نیز می‌تواند ایجاد کند. اگرچه به نظر می‌رسد این دارو کمتر از دوکسوروبیسین سمیت قلبی داشته باشد، ولی سمیت قلبی حاد و مزمن، هر دو، گزارش شده‌اند. تغییر

1. doxorubicine
2. daunorubicin

رنگ آبی ناخن انگشتان، صلبیه و ادرار ۱ تا ۲ روز بعد از مصرف دارو مشاهده شده است.

سمیت اصلی محدودکننده دوز تمام آنتراسیکلین‌ها سرکوب مغز استخوان است و نوتروپنی بیشتر از ترومبوسیتوپنی دیده می‌شود. در برخی از موارد، موکوزیت موجب محدودشدن دوز می‌گردد. دو شکل از سمیت قلبی مشاهده می‌شوند. شکل حاد ظرف ۳-۲ روز اول روی می‌دهد و به صورت آریتمی‌ها یا اختلالات هدایتی، تغییرات دیگر الکتروکاردیوگرافیک، پریکاردیت و میوکاردیت تظاهر می‌کند. این شکل معمولاً گذرا و در اغلب موارد بدون علامت است. شکل مزمن یک کاردیومیوپاتی اتساعی وابسته به دوز و همراه با نارسایی قلبی می‌باشد. به نظر می‌رسد سمیت قلبی مزمن در نتیجه افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در میوکارد ایجاد می‌شود. این اثر با دوز کلی دوکسوروبیسین پایین‌تر از ۴۰۰-۴۵۰mg/m^2 به ندرت مشاهده می‌شود. به نظر می‌رسد استفاده از دوزهای پایین‌تر هفتگی یا انفوزیون مداوم دوکسوروبیسین، میزان بروز سمیت قلبی را کاهش می‌دهد. به علاوه، درمان با داروی شلاته کننده آهن **دکس‌رازوکسان** (ICRF-187) در حال حاضر جهت جلوگیری یا کاهش سمیت قلبی ناشی از آنتراسیکلین در زنانی که مبتلا به سرطان متاستاتیک پستان هستند و دوز تجمعی کلی ۳۰۰mg/m^2 از دوکسوروبیسین را دریافت کرده‌اند، تأیید شده است. آنتراسیکلین‌ها می‌توانند موجب «واکنش یادآوری پرتوتابی» نیز بشوند که شامل اریتم و پوسته‌ریزی در پوست نواحی پرتودرمانی قبلی می‌باشد.

میتومایسین

میتومایسین[1] (میتومایسین C) یک آنتی‌بیوتیک است که از *استرپتومیسس caespitosus* استخراج می‌شود. این دارو از طریق یک احیا به واسطهٔ آنزیم، از نظر متابولیک فعال شده و یک عامل آلکیله کننده تولید می‌کند که رشته‌های DNA را به یکدیگر پیوند می‌دهد. سلول‌های بنیادی دچار هیپوکسی در تومورهای توپر در محیطی قرار دارند که پذیرندهٔ واکنش‌های احیا بوده و نسبت به اثرات سیتوتوکسیک میتومایسین بر سلول‌های طبیعی و سلول‌های تومور اکسیژنه، حساس‌تر می‌باشند. این دارو در تمام فازهای چرخه‌ی سلولی فعال است و بهترین داروی در دسترس جهت استفادهٔ ترکیبی با پرتودرمانی برای حمله به سلول‌های تومور دچار هیپوکسی به شمار می‌رود. کاربرد بالینی اصلی این دارو در درمان سرطان سلول سنگفرشی مقعد به موازات درمان با ۵-فلورواوراسیل و پرتوتابی می‌باشد. یک کاربرد خاص میتومایسین در درمان داخل مثانه‌ای سرطان سطحی مثانه بوده است. از آنجا که عملاً هیچ میزانی از این دارو به طور سیستمیک جذب نمی‌شود، در این روش سمیت سیستمیک وجود ندارد و یا ناچیز است.

جهت سمیت‌های شایع دارو به جدول ۴-۵۴ مراجعه کنید. سندرم همولیتیک - اورمیک که به صورت آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترومبوسیتوپنی و نارسایی کلیه تظاهر می‌کند و همچنین موارد گه‌گاه از پنومونی بینابینی گزارش شده‌اند.

بلئومایسین

بلئومایسین[2] یک پپتید کوچک است که حاوی یک ناحیه اتصال به DNA و یک حوزه اتصال به آهن در دو انتهای مقابل مولکول می‌باشد. بلئومایسین از طریق اتصال به DNA اثر می‌کند که منجر به شکستگی‌های تک و دورشته‌ای متعاقب تشکیل رادیکال‌های آزاد و مهار بیوسنتز DNA می‌شود. قطعه قطعه شدن DNA ناشی از اکسیداسیون یک کمپلکس (آهن ۲ ظرفیتی - بلئومایسین - DNA) بوده و منجر به اشتباهات کروموزومی می‌گردد. بلئومایسین یک داروی اختصاصی برای چرخه‌ی سلولی می‌باشد که سبب تجمع سلول‌ها در مرحله G_2 چرخه‌ی سلولی می‌شود.

بلئومایسین جهت درمان لنفوم‌های هوچکین و غیرهوچکین، تومور سلول زایا، سرطان سر و گردن و سرطان سلول سنگفرشی پوست، سرویکس و فرج اندیکاسیون دارد. یک مزیت این دارو این است که می‌توان آن را به صورت زیرجلدی، داخل عضلانی یا داخل وریدی مصرف نمود. حذف بلئومایسین به طور عمده از طریق دفع کلیوی صورت می‌گیرد. به این علت، تعدیل دوز در اختلال عملکرد کلیوی توصیه می‌شود.

سمیت ریوی محدودکننده دوز بلئومایسین است و معمولاً به صورت پنومونیت به همراه سرفه، دیس‌پنه، کراکل‌های خشک دمی در معاینه و ارتشاحات در گرافی قفسه سینه بروز می‌کند. میزان بروز سمیت ریوی در بیماران بالای ۷۰ سال و با دوز تجمعی مصرفی بیش از ۴۰۰ واحد و بیمارانی که دارای بیماری ریوی زمینه‌ای هستند و نیز کسانی که پیش از این تحت پرتوگیری مدیاستن یا قفسه سینه قرار گرفته‌اند، افزایش می‌یابد. در موارد نادر، سمیت ریوی می‌تواند کشنده باشد. سمیت‌های دیگر دارو در جدول ۴-۵۴ فهرست شده‌اند.

داروهای متفرقهٔ ضدسرطان

تعداد زیادی داروی ضدسرطان جدید که در هیچ یک از گروه‌های قبلی جای نمی‌گیرند، برای مصرف بالینی در دسترس قرار گرفته‌اند؛ این داروها در جدول ۵-۵۴ ذکر شده‌اند.

1. mitomycin

2. bleomycin

جدول ۵-۵۴. داروهای ضدسرطان متفرقه: فعالیت بالینی و سمیت.

دارو	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	سمیت حاد	سمیت تأخیری
بورتزومیب	مهارکننده‌ی پروتئازوم 26s؛ منجر به تنظیم کاهشی در مسیر پیام‌رسانی NF-kB می‌شود.	میلوم متعدد، لنفوم سلول Mantle	تهوع، استفراغ واکنش‌های آلرژیک	نوروپاتی حسی محیطی، اسهال، افت فشارخون وضعیتی، تب، سمیت ریوی، لوکوانسفالوپاتی برگشت‌پذیر پسین* (RPLS)، نارسایی احتقانی قلب (CHF)، موارد نادر افزایش فاصله‌ی QT
کارفیلزومیب	مهارکننده‌ی پروتئازوم 26s؛ منجر به تنظیم کاهشی در مسیر پیام‌رسانی NF-kB می‌شود. در تومورهای مقاوم به بورتزومیب، عملکرد خود را حفظ می‌کند.	میلوم متعدد	تب	خستگی، سمیت قلبی به همراه CHF و انفارکتوس میوکارد، سرکوب مغز استخوان، سمیت ریوی، سمیت کبدی، افت فشارخون وضعیتی
ارلوتینیب	مهار تیروزین کیناز EGFR و در نتیجه، مهار پیام‌رسانی EGFR	سرطان ریه غیرسلول کوچک، سرطان لوزالمعده	اسهال	بثورات جلدی، اسهال، بی‌اشتهایی، بیماری بینابینی ریه
ایماتینیب	مهار Bcr-Abl تیروزین کیناز و سایر تیروزین کینازهای گیرنده نظیر PDGFR، c-kit .	CML، تومور داربست گوارشی (GIST)، ALL با کروموزوم فیلادلفیا	تهوع، استفراغ	احتباس مایع به همراه ادم مچ پا و دور چشم، اسهال، درد عضلانی، نارسایی احتقانی قلب
بوسوتینیب	تیروزین کیناز Bcr-Abl را مهار می‌کند و در جهش‌های Bcr-Ablمقاوم به Imatinib به غیر از T315I و V299L فعالیت خود را حفظ می‌کند، تیروزین کینازهای خانواده‌ی Src را مهار می‌کند.	CML	تهوع و استفراغ	اسهال، احتباس مایعات، سرکوب مغز استخوان، راش پوستی، سمیت کبدی
ستوکسیماب	اتصال به EGFR و مهار پیام‌رسانی EGFR پایین دست؛ افزایش پاسخ به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی	سرطان کولورکتال، سرطان سر و گردن (به همراه پرتودرمانی)، سرطان ریه غیرسلول کوچک	واکنش انفوزیون	بثورات جلدی، هیپومنیزیمی، خستگی، بیماری بینابینی ریه
پانیتوموماب	اتصال به EGFR و مهار پیام‌رسانی EGFR پایین دستی؛ افزایش پاسخ به شیمی درمانی و پرتودرمانی	سرطان کولورکتال	واکنش انفوزیون (نادر)	بثورات جلدی، هیپومنیزیمی، خستگی، بیماری بینابینی ریه
بواسیزوماب	مهار اتصال VEGF-A به VEGFR و در نتیجه، مهار پیام‌رسانی VEGF؛ مهار تراوایی عروق تومور ولی افزایش جریان خون تومور و تحویل دارو	سرطان کولورکتال، سرطان پستان، سرطان ریه غیر سلول کوچک، سرطان سلول کلیوی، گلیوبلاستومای چندشکلی	افزایش فشارخون، واکنش انفوزیون	ترومبوآمبولی شریانی، پارگی دستگاه گوارش، عوارض التیام زخم، عوارض خون‌ریزی، پروتئینوری
Ziv-aflibercept	اتصال VEGF-A،	سرطان کولورکتال	افزایش فشار خون	حوادث ترومبوآمبولی

جدول ۵-۵۴. داروهای ضدسرطان متفرقه: فعالیت بالینی و سمیت.

دارو	مکانیسم اثر	کاربردهای بالینی	سمیت حاد	سمیت تأخیری
	VEGF-B و PIGF را به VEGFR مهار کند که این موضوع منجر به مهار پیام‌رسانی VEGF می‌شود. نفوذپذیری عروقی تومور را مهار می‌کند؛ جریان خون تومور و رسیدن دارو به آن را افزایش می‌دهد.			شریانی، پرفوراسیون‌های گوارشی، عوارض ترمیم زخم، عوارض خونریزی دهنده، اسهال، موکوزیت پروتئینوری
سورافنیب	مهار RTK های متعدد (نظیر raf کیناز، VEGR-R2، VEGF-R3 و PDGFR-β) و در نتیجه، مهار رگ‌زایی، تهاجم و متاستاز	سرطان سلول کلیوی، سرطان سلول کبدی	تهوع، افزایش فشارخون	بثورات جلدی، خستگی، آستنی، عوارض خونریزی دهنده، هیپوفسفاتمی
سونیتینیب پازوپنیب	مهار RTKهای متعدد (نظیر VEGF-R1، GIST، VEGF-R2، VEGF-R3، PDGFR-α و PDGFR-β) و در نتیجه، مهار رگ‌زایی، تهاجم و متاستاز	سرطان سلول کلیوی، GIST	افزایش فشارخون	بثورات جلدی، خستگی، آستنی، عوارض خونریزی دهنده، سمیت قلبی (که در موارد نادر به نارسایی احتقانی قلب می‌انجامد)

* Reversible posterior leukoencephalopathy

ایماتینیب و دیگر مهارکننده‌های تیروزین کیناز (TKIها)

ایماتینیب یک مهارکننده حوزه تیروزین کیناز از اونکوپروتئین Bcr-Abl است و از فسفریلاسیون سوبسترای کیناز توسط ATP جلوگیری می‌نماید. این دارو جهت درمان لوکمی میلوژن مزمن (CML)، یک بیماری سلول بنیادی هماتوپوئتیک چندظرفیتی که با جابه‌جایی کروموزوم فیلادلفیا t(9:22) مشخص می‌شود، اندیکاسیون دارد. این جابه‌جایی موجب ایجاد پروتئین فیوژنی Bcr-Abl می‌شود که عامل ایجادکننده CML است و در ۹۵٪ از بیماران مبتلا به این بیماری وجود دارد. این دارو سایر تیروزین-کینازهای فعال شده جهت گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGFR) ، و c-kit را مهار می‌کند.

ایماتینیب به صورت خوراکی به خوبی جذب می‌گردد و در کبد متابولیزه می‌شود و حذف متابولیت‌های آن به طور عمده از طریق مدفوع و دفع صفراوی صورت می‌گیرد. این دارو به عنوان درمان خط اول در فاز مزمن CML، در بحران بلاستی و به عنوان خط دوم درمانی جهت فاز مزمن CML که با درمان قبلی اینترفرون آلفا پیشرفت داشته تأیید شده است. همچنین، ایماتینیب جهت درمان تومورهای استرومایی گوارشی (GIST) که تیروزین کیناز c-kit را بیان می‌کنند مؤثر است. عوارض جانبی اصلی آن در جدول ۵-۵۴ فهرست شده‌اند.

Dasatinib یک مهارکننده خوراکی برای چندین تیروزین کیناز از جمله Bcr-Abl، Src، c-kit و PDGFR-α می‌باشد. این دارو از این نظر با ایماتینیب تفاوت دارد که به اشکال فعال و غیرفعال حوزه‌ی Abl کیناز متصل می‌شود و بر مقاومت به ایماتینیب بر اثر جهش در Bcr-Abl کیناز غلبه می‌کند. این دارو برای درمان CML و ALL فیلادلفیا (ph) مثبت با مقاومت یا دارای عدم تحمل نسبت به ایماتینیب مجوز گرفته است.

نیلوتینیب یک مولکول فنیل آمینو - پیریمیدین نسل دوم است که تیروزین کینازهای Bcr-Abl، c-kit و PDGFR-α را مهار می‌کند. این دارو (در قیاس با ایماتینیب) میل ترکیبی زیادتری (۲۰ تا ۵۰ برابر) به Abl کیناز دارد و بر مقاومت به ایماتینیب بر اثر جهش Bcr-Abl غلبه می‌کند. این دارو ابتدا برای درمان مرحلهٔ مزمن و مرحلهٔ تسریع شده CML با مقاومت یا عدم تحمل به تجویز درمان قبلی شامل ایماتینیب مجوز گرفت و اخیراً به عنوان خط اول درمان مرحلهٔ مزمن CML مورد تأیید قرار گرفته است.

بوزوتینیب یک مهارکننده‌ی پرقدرت تیروزین کیناز Bcr-Abl است و در ۱۶ تا از ۱۸ جهش Bcr-Abl که به ایماتینیب مقاوم هستند، فعالیت خود را حفظ کرده است. با این حال، علیه جهش‌های T315I و V299L مؤثر نیست؛ این جهش‌ها در حوزه‌ی متصل شونده به ATP تیروزین کیناز Abl جای دارند. این دارو در حال حاضر برای درمان بیماران بزرگسال دارای CML مزمن، تسریع یافته، یا فاز بلاستی CML دارای کروموزوم ph مثبت که نسبت به درمان اولیه واحد مقاومت یا عدم تحمل بوده‌اند تأیید شده است.

Poratinib مهارکنندهٔ قوی تیروزین کیناز Bcr-Abl است و تمام اشکال شناخته شدهٔ جهش یافتهٔ BCR-AbL را که شامل موتاسیون gatekeeper T315I می‌باشد، مهار می‌کند. این دارو سایر کینازها که اعضای کینازهای خانوادهٔ VEGF-R، PDGF، FGF، Flt3، TIE-2، Src، kit، TET و EPH هستند را مهار می‌کند. اخیراً در درمان بالغین مبتلا به CML مزمن، تسریع شده یا در فاز بلاست که به درمان با TKI قبلی مقاوم بودند یا آن را تحمل نکردند و نیز ph+ ALL که مقاوم به درمان قبلی TKI بودند یا آن را تحمل نکرده‌اند، تأیید FDA را گرفته است.

ایماتینیب و دیگر TKIها در کبد (عمدتاً توسط آنزیم میکروزومی CYP3A4) متابولیزه می‌شوند. درصد قابل توجهی از هر دو دارو از طریق کبدی – صفراوی در مدفوع دفع می‌شود. اطلاع از فهرست داروهای مصرفی (تجویزی یا غیرتجویزی) بیمار ضروری است، زیرا احتمال بالای تداخلات دارویی (به ویژه با داروهایی که توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند) وجود دارد. به علاوه، بیماران باید از فرآورده‌های گریپ فروت و میوه ستاره‌ای و پاملو پرهیز کنند چرا که این میوه‌ها متابولیسم این مهارکننده‌های دارای مولکول کوچک را مهار کرده و منجر به افزایش سطح دارو و سمیت آن می‌شوند (فصل ۴ را ببینید).

مهارکننده‌های گیرنده فاکتور رشد

Panitumumab ،Cetuximab و Necitumumab

گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) عضوی از خانواده گیرنده‌های فاکتور رشد erb-B است که در برخی تومورهای توپر نظیر سرطان کولورکتال، سرطان سر و گردن، سرطان ریه غیرسلول کوچک (NSCLC) و سرطان لوزالمعده بیش از حد بیان می‌شود. فعال‌سازی مسیر پیغام‌رسانی EGFR به فعال شدن چندین واقعه‌ی کلیدی سلولی پایین‌دستی، از جمله رشد و تکثیر سلولی، تهاجم و متاستاز و رگزایی می‌انجامد. به علاوه، این مسیر، فعالیت سیتوتوکسیک چنددارویی ضدسرطان و پرتودرمانی را مهار می‌کند (احتمالاً از طریق مهار مکانیسم‌های اصلی آپوپتوز) و در نتیجه، مقاومت سلول به داروها توسعه می‌یابد.

Cetuximab یک آنتی‌بادی تک دودمانی کایمریک است که علیه بخش خارج سلولی EGFR عمل می‌کند و در حال حاضر به همراه ایرینوتکان برای سرطان کولون متاستاتیک مقاوم به درمان یا به عنوان درمان تک‌دارویی در بیمارانی که گمان می‌رود به ایرینوتکان مقاوم باشند، به کار می‌رود. از آنجایی که Cetuximab ایزوتیپ G_1 است، فعالیت ضدتومور آن ممکن است تا حدی با واسطهٔ مکانیسم‌های ایمنی باشد. مطالعات متعدد نشان داده که Cetuximab می‌تواند به گونه‌ای مؤثر و بی‌خطر در شیمی‌درمانی ترکیبی (به همراه ایرینوتکان یا اکسالی پلاتین)، به عنوان خط اول درمان سرطان کولورکتال متاستاتیک به کار رود. ذکر شده که کارایی Cetuximab تنها به بیمارانی که تومورهای آنها نوع وحشی ژن RAS را بیان می‌کنند، محدود است. که شامل *KRAS* و *NRAS* می‌باشند. رژیم‌هایی که ترکیبی از Cetuximab و شیمی-درمانی سیتوتوکسیک هستند، ممکن است به خصوص در درمان neoadjuvant افراد مبتلا به بیماری محدود به کبد مفید باشند. اگرچه این آنتی‌بادی در ابتدا به صورت هفته‌ای یک بار تجویز می-شد، مطالعات فارماکوکینتیک نشان داده‌اند که تجویز ۲ هفته یک بار همان کارآیی بالینی را دارد. همچنین این دارو در همراهی با پرتودرمانی در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته موضعی سر و گردن مؤثر است. Cetuximab به خوبی تحمل می‌شود و عوارض جانبی اصلی آن عبارتند از بثورات جلدی شبه آکنه، واکنش انفوزیونی بیش‌حساسیتی و هیپومنیزیمی. اما، وقتی Cetuximab همراه با پرتودرمانی برای درمان سرطان سر و گردن تجویز شود، میزان خطر مرگ ناگهانی (۱٪) علیرغم این که بسیار پایین است ولی شدیداً جدی می‌باشد که در برچسب روی دارو به صورت هشدار Black-box درج شده است.

Panitumumab یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی کامل انسانی علیه EGFR است و از طریق مهار مسیر پیغام‌رسانی EGFR عمل می‌کند. این آنتی‌بادی (برخلاف Cetuximab) یک ایزوتوپ G_2 است و لذا اثرات ایمنی را ایجاد نمی‌کند. در حال حاضر، این دارو در آن گروه از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال متاستاتیک مقاوم به کار می‌رود که به تمامی سایر داروهای فعال پاسخ نداده‌اند . اما امروزه در ترکیب با رژیم شیمی‌درمانی FOLFOX در خط اول درمان سرطان کولورکتال متاستاتیک تأیید شده است و همانند Cetuximab، این آنتی‌بادی نیز تنها در بیمارانی که تومور آنها نوع وحشی RAS را بیان می‌کنند مؤثر است. مطالعات بالینی اخیر نشان داده‌اند که این آنتی‌بادی می‌تواند به شکل کارآمد و ایمنی با شیمی‌درمانی‌های بر پایه‌ی ایرینوتکان در درمان خط دوم سرطان کولورکتال متاستاتیک ترکیب شود. بثورات جلدی شبیه آکنه و

هیپومنیزیمی عوارض اصلی مصرف آن هستند. با وجود این که این دارو نوعی آنتی‌بادی کاملاً انسانی است، واکنش‌های ناشی از تزریق در آن به ندرت دیده می‌شوند. گرچه این واکنش‌ها نسبت به Cetuximab کمتر شایع هستند.

Necitumumab آنتی‌بادی منوکلونال IgG1 کاملاً انسانی است که مستقیماً بر ضد EGFR عمل می‌کند. مثل ستوکسیماب و پانی‌توموماب از طریق مهار مسیر پیام‌رسانی EGFR عمل می‌کند ولی مثل ستوکسیماب، necitumumab یک ایزوتوپ G1 است و فعالیت ضدتوموری آن حداقل تا حدی از طریق مکانیسم‌های با واسطه ایمنی می‌باشد. این دارو جهت استفادهٔ ترکیبی با ژمسیتابین و سیس‌پلاتین در درمان NSCLC سنگفرشی تأیید شده است. عوارض جانبی اصلی آن همان‌هایی است که قبلاً در مورد سایر آنتی‌بادی‌های ضدEGFR گفته شد و عوارض ونوترومبولیک و آرتریوامبولیک از آن جمله می‌باشد.

Erlotinib

Erlotinib مهارکننده مولکولی کوچک جایگاه تیروزین کیناز EGFR است و در حال حاضر برای مصرف به عنوان درمان خط اول NSCLC متاستاتیک در بیمارانی که تومور آنها دارای حذف‌های exon 19 یا جهش‌های exon 21 (L858R) است و دست کم به یکی از رژیم‌های شیمی‌درمانی قبلی مقاوم هستند، تأیید شده است. به علاوه، برای درمان نگهدارنده‌ی بیماران NSCLC متاستاتیک که بیماری آنها پس از چهار دوره شیمی‌درمانی بر پایه‌ی پلاتینیوم پیشرفت نکرده نیز تأیید شده است. ظاهراً، بیماران غیرسیگاری و افرادی که زیرنوع بافت‌شناختی برونشی – حبابچه‌ای دارند، به این داروها بهتر پاسخ می‌دهند. به علاوه، ارلوتینیب در ترکیب با ژمسیتابین برای درمان سرطان پیشرفته لوزالمعده تأیید شده است. این دارو در کبد توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شود و راه اصلی دفع آن، از طریق کبد به مدفوع است. در صورت مصرف همزمان این دارو با داروهایی که آنها نیز توسط CYP3A4 کبدی متابولیزه می‌شوند (از جمله با فنی‌توئین و وارفارین)، باید احتیاط کرد و از مصرف فرآورده‌های گریپ‌فروت باید اجتناب نمود. شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از بثورات پوستی شبیه آکنه، اسهال، بی‌اشتهایی، و خستگی (جدول ۵-۵۴).

آفاتینیب مولکول مهارکنندهٔ کوچک زنجیرهٔ تیروزین کیناز است که با EGFR، HER2 و HER4 مرتبط است و سبب مهار پیام‌رسانی کاهشی Erb B می‌شود. این دارو درمان خط اول NSCLC متاستاتیک که جهش جایگزینی اگزون ۲۱ یا حذف اگزون 19 EGFR را دارد، تأیید شده است. عوارض مرتبط با این دارو مشابه Erlotinib است.

Osimertinib مهارکنندهٔ کوچک مولکول است که در سال ۲۰۱۵ برای درمان NSCLC متاستاتیک که جهش EGFR T790M را هنگام درمان و یا بعد از درمان مهارکنندهٔ تیروزین کیناز EGFR پیدا کرده است، تأیید شده است. علاوه بر تأثیر بر موتانت T790M، این دارو جهش‌های L858R و اگزون 19 EGFR را هدف قرار می‌دهد. عوارض جانبی آن مشابه ارلوتینیب و آفاتینیب است اما سمیت قلبی تنها منحصر به این دارو می‌باشد که شامل طولانی شدن QTc و کاردیومیوپاتی است.

Ziv-aflibercept، Bevacizumab، Ramucirumab، Sorafenib، Sunitinib و Pazopanib

فاکتور رشد آندوتلیال عروقی (VEGF) یکی از مهم‌ترین فاکتورهای رشد رگ‌زا است. رشد تومورهای توپر اولیه و متاستاتیک، به عروق سالم نیاز دارد. لذا مسیر پیغام‌رسانی VEGF از اهداف مهم شیمی‌درمانی است. محققین از راه‌های مختلف برای مهار پیغام‌رسانی VEGF استفاده کرده‌اند؛ این‌ها عبارتند از مهار تعامل VEGF با گیرنده خود، خواه با هدف‌گیری لیگاند VEGF توسط آنتی‌بادی‌ها یا گیرنده‌های کایمریک محلول، یا با مهار مستقیم فعالیت تیروزین کیناز مرتبط به گیرنده VEGF توسط مهارکننده‌های مولکولی کوچک.

بواسیزوماب یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی شده نوترکیب است که همه اشکال VEGF-A را هدف می‌گیرد. این آنتی‌بادی به VEGF-A متصل می‌شود و از تعامل آن با گیرنده‌های VEGF هدف پیشگیری می‌کند. برای درمان سرطان کولورکتال متاستاتیک ، بواسیزوماب به شکل بی‌خطر و مؤثر به همراه شیمی‌درمانی بر پایه‌ی 5-FU، ایرینوتکان، یا اکسالی‌پلاتین به کار می‌رود. بواسیزوماب توسط FDA به عنوان خط اول درمان به همراه هر رژیم ترکیبی داخل وریدی حاوی فلوروپیریمیدین در سرطان کولورکتال متاستاتیک تأیید شده است و در حال حاضر در ترکیب با سایر داروها برای سرطان ریه غیرسلول کوچک (NSCLC) متاستاتیک و سرطان پستان تجویز می‌شود. یک مزیت بالقوه این آنتی‌بادی این است که ظاهراً سمیت‌های رایج سایر داروهای سیتوتوکسیک را تشدید نمی‌کند. مهم‌ترین عوارض جانبی آن عبارتند از افزایش فشارخون، افزایش موارد بروز ترومبوآمبولی‌های شریانی (حمله‌ی ایسکمی موقت، سکته، آنژین و انفارکتوس میوکارد)، عوارض التیام زخم، پاره‌شدگی‌های گوارشی و پروتئینوری.

Ziv-aflibercept یک پروتئین نوترکیب الحاقی ساخته شده از قسمت‌های از دامین‌های خارج سلولی گیرنده‌های VEGF انسانی (VEGFR) ۱ و ۲ که به قسمت Fc مولکول IgG1 انسانی

ملحق شده‌اند، می‌باشد. این مولکول به عنوان گیرنده‌ی محلول برای VEGF-A، VEGF-B و فاکتور رشد جفتی (PlGF) عمل می‌کند و با میل ترکیبی بسیار بیشتری نسبت به بواسیزوماب به VEGF-A متصل می‌شود. ظاهراً اتصال لیگاندهای VEGF از میان کنش‌های متعاقب آنها با گیرنده‌های VEGF هدف جلوگیری می‌کند، که این امر سپس به مهار پیام‌رسانی VEGFR پایین دستی[1] می‌انجامد. ترکیب این ماده با رژیم FOLFIRI، برای استفاده در بیماران دارای سرطان کولورکتال متاستاتیک که در اثر شیمی‌درمانی بر پایه‌ی اکسالی پلاتین بهبود داشته‌اند توسط FDA تأیید شده است. عوارض جانبی اصلی، مشابه بواسیزوماب هستند.

Ramucirumab آنتی‌بادی IgG1 است که گیرندهٔ VEGF-R2 را مورد هدف قرار می‌دهد. این دارو اتصال لیگاندهای VEGF (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D) را به گیرندهٔ VEGF-R2 مهار می‌کند و منجر به مهار کاهش پیام‌رسانی VEGFR می‌شود. امروزه، FDA این دارو را برای درمان آدنوکارسینوم معده یا محل اتصال معده به مری، NSCLC متاستاتیک و CRC متاستاتیک تأیید کرده است. عوارض جانبی اصلی آن مشابه bevacizumab و سایر مهارکننده‌های ضدVEGF هستند.

سورافنیب یک مولکول کوچک است که تیروزین کینازهای گیرنده‌ای (RTKها) متعددی، به ویژه VEGF-R2، VEGF-R3، PDGFR-β و raf کیناز را مهار می‌کند. این دارو در ابتدا برای سرطان پیشرفته سلول کلیوی و سپس برای سرطان پیشرفته سلول کبدی مجوز گرفت.

سونیتینیب نیز همانند سورافنیب، تیروزین‌کینازهای (RTK) متعددی را مهار می‌کنند . با این وجود، این‌ها تا حدی با انواع مربوط به سورافنیب تفاوت دارند. این‌ها عبارتند از PDGFR-α، PDGFR-β، VEGF-R1، VEGF-R2، VEGF-R3 و c-kit. این دارو برای سرطان پیشرفته سلول کلیوی و تومورهای داربست گوارشی (GIST) پس از پیشرفت بیماری یا عدم تحمل به ایمانیتیب مجوز گرفته است.

پازوپانیب یک مولکول کوچک است که تیروزین کینازهای (RTK) متعددی را مهار می‌کند. به ویژه VEGF-R2، VEGF-R3، PDGFR-β و کیناز raf، این ماده خوراکی برای درمان سرطان کلیه پیشرفته تأیید شده است.

سورافنیب و سونیتینیب و پازوپانیب در کبد توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند و راه اصلی دفع آنها از طریق کبد به داخل مدفوع است. در نتیجه، هر یک از این داروها می‌توانند با سایر داروهایی که آنها نیز توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند (به خصوص وارفارین)، تداخل کند. به علاوه، بیماران باید از فرآورده‌های گریپ‌فروت، میوه ستاره‌ای، پاملو و گیاه سنت جونز پرهیز کنند، زیرا این‌ها فعالیت بالینی این داروها را تغییر می‌دهند. شایع‌ترین عوارض جانبی این داروها عبارتند از افزایش فشارخون، عوارض خونریزی و خستگی. در پی مصرف سورافنیب، بثورات جلدی و سندرم دست - پا در ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران دیده می‌شوند. در پی مصرف سونیتینیب، خطر اختلال عملکرد قلبی افزایش می‌یابد که در برخی موارد می‌توانند به نارسایی احتقانی قلب بینجامد.

فارماکولوژی بالینی داروهای شیمی-درمانی سرطان

در این قسمت، در مورد استفاده از عوامل سلول‌کش و زیستی اختصاصی برای هر یک از انواع اصلی سرطان بحث شده است.

لوسمی‌ها

لوسمی حاد

لوسمی کودکان

لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) شکل عمدهٔ لوسمی در دورهٔ کودکی بوده و شایع‌ترین شکل سرطان در کودکان می‌باشد. کودکان دچار این بیماری، پیش‌آگهی نسبتاً خوبی دارند. زیرمجموعه‌ای از بیماران با لنفوسیت‌های نئوپلاستیک واجد ویژگی‌های آنتی‌ژنی سطح لنفوسیت‌های T، پیش‌آگهی بدی دارند (فصل ۵۵ را ملاحظه کنید). یک آنزیم سیتوپلاسمی که سلول‌های طبیعی تیموس آن را بیان می‌کنند، ترمینال داکسی‌سیتیدیل ترانسفراز (ترمینال ترانسفراز)، در بسیاری موارد ALL نیز بیان می‌گردد. همچنین سلول‌های T در ALL، مقادیر زیادی از آنزیم آدنوزین دآمیناز (ADA) را بیان می‌کنند (این امر منجر به علاقه به استفاده از مهارکننده‌ی آدنوزین دآمیناز، پنتوستاتین [داکسی کوفورمایسین deoxycoformycin]، جهت درمان چنین موارد مربوط به موارد سلول‌های T شده است) . تا سال ۱۹۴۸، متوسط طول عمر در ALL، سه ماه بود. با پیدایش متوتروکسات، طول حیات به میزان زیادی افزایش یافت. متعاقباً مشخص گردید که کورتیکواستروئیدها، ۶- مرکاپتوپورین، سیکلوفسفامید، وین‌کریستین، دانوروبیسین و آسپاراژیناز، همگی علیه این بیماری تأثیر می‌نمایند. در حال حاضر، ترکیبی از وین‌کریستین و پردنیزون به اضافهٔ سایر داروها، جهت القای فرونشینی بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرد. بیش از ۹۰٪ کودکان با این درمان، تنها با حداقل

1. Down stream

عوارض، وارد فرونشینی کامل بیماری (complete remission) می‌شوند. اما سلول‌های لوسمیک در حال گردش، غالباً در نواحی حفاظت شده[1] موجود در مغز و بیضه جایگزین می‌شوند. ارزش درمان «پیشگیری کننده» داخل تکایی توسط متوترکسات به منظور پیشگیری از لوسمی دستگاه عصبی مرکزی (یک مکانیسم مهم عود بیماری) به وضوح مشخص شده است. لذا درمان داخل نخاعی توسط متوترکسات می‌بایست به عنوان یک جزء استاندارد از رژیم القاکننده فرونشینی در کودکان دچار ALL در نظر گرفته شود.

لوسمی بزرگسالان

لوسمی میلوژن حاد (AML) شایع‌ترین لوسمی مشاهده شده در بزرگسالان است. فعال‌ترین داروی منفرد جهت AML، سیتارابین است، اما بهتر است که در درمان ترکیبی با یک آنتراسیکلین مورد استفاده قرار گیرد، که در حدود ۷۰٪ بیماران موجب فرونشینی کامل بیماری می‌شود. در حالی که می‌توان به شکل کارآمدی از ترکیب چندین آنتراسیکلین با سیتارابین استفاده کرد، ایداروبیسین ترجیح داده می‌شود.

غالباً بیمار در طی دورهٔ شیمی‌درمانی القاکننده، نیازمند مراقبت‌های حمایتی شدید می‌باشد. چنین مراقبتی مشتمل است بر تزریق پلاکت جهت پیشگیری از خونریزی، فیلگراستیم (فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی) جهت کوتاه کردن دوره‌های نوتروپنی و آنتی‌بیوتیک‌ها جهت مبارزه با عفونت‌ها. بیماران کم‌سن و سال‌تر (مثلاً کمتر از ۵۵ سال) که در فرونشینی کامل بیماری بوده و واجد یک اهداکنندهٔ سازگار از لحاظ HLA می‌باشند، نامزد انجام پیوند آلوژن مغز استخوان خواهند بود. عمل پیوند با دوز بالا و پرتودرمانی کامل بدن انجام می‌گیرد که متعاقب آن سیستم ایمنی سرکوب خواهد شد. این معالجه می‌تواند ۴۰-۳۵٪ از بیماران لوسمی حاد واجد شرایط را بهبود بخشد. بیماران با بیش از ۶۰ سال سن، پاسخ کمتری به شیمی‌درمانی می‌دهند، عمدتاً به این علت که مقاومت آنها در برابر درمان تهاجمی و عفونت کمتر است.

هنگامی که فرونشینی AML حاصل شد، شیمی‌درمانی تحکیمی جهت حفظ طولانی‌مدت فرونشینی و القای علاج لازم است.

لوسمی میلوژن مزمن

لوسمی میلوژن مزمن (CML) از یک سلول بنیادی خونساز با ناهنجاری کروموزومی منشأ می‌گیرد که در آن یک جابه‌جایی متعادل بین بازوهای بلند کروموزوم‌های ۹ و ۲۲ (9:22)t در ۹۵-۹۰٪ از موارد دیده می‌شود. این جابه‌جایی موجب بیان ساختمانی اونکوپروتئین فیوژنی Bcr-Abl با وزن مولکولی ۲۱۰KDa می‌شود. علایم و مشی بالینی در ارتباط با میزان لکوسیت‌ها و سرعت افزایش تعداد می‌باشد. اکثر بیماران با شمارش لکوسیت بیش از ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر باید تحت درمان قرار گیرند. اهداف درمانی عبارتند از کاهش گرانولوسیت‌ها به میزان طبیعی، افزایش غلظت هموگلوبین به حد طبیعی و تسکین دادن علایم مرتبط با بیماری. داروی ایماتینیب (مهارکننده‌ی تیروزین کیناز) جهت استفاده به عنوان خط اول درمان استاندارد در بیماران قبلاً درمان نشده مبتلا به فاز مزمن CML تأیید شده است. تقریباً تمام بیماران درمان شده با ایماتینیب یک پاسخ کامل هماتولوژیک نشان می‌دهند و تا ۵۰-۴۰٪ از بیماران یک پاسخ کامل سیتوژنتیک خواهند داشت. چنان که قبلاً شرح داده شد، به طور کلی، این دارو فوق‌العاده خوب تحمل می‌شود و با عوارض جانبی نسبتاً خفیفی همراه است. در آن دسته از بیمارانی که نسبت به ایماتینیب مقاوم هستند یا آن را تحمل نمی‌کنند، می‌توان از فعالیت بالینی داساتینیب و نیلوتینیب استفاده کرد اما در حال حاضر از این دو دارو به عنوان خط اول درمان مرحله مزمن CML استفاده می‌شود. علاوه بر این مهارکننده‌های تیروزین کیناز، سایر گزینه‌های درمانی عبارتند از اینترفرون آلفا، بوسولفان، داروهای خوراکی آلکیله کننده دیگر و هیدروکسی اوره.

لوسمی لنفوسیتیک مزمن

بیماران مبتلا به مراحل ابتدایی لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) پیش‌آگهی نسبتاً خوبی دارند و درمان، سیر بیماری آنها را تغییر نداده است. با این حال، در موارد بیماری پرخطر و یا در حضور علایم مرتبط با بیماری، درمان اندیکاسیون دارد.

کلرامبوسیل و سیکلوفسفامید پرمصرف‌ترین داروهای آلکیله کننده برای این بیماری هستند. کلرامبوسیل معمولاً به همراه پردنیزون تجویز می‌شود، هر چند هیچ مدرکی وجود ندارد که این ترکیب، پاسخ بهتری ایجاد کرده یا عمر بیمار را در مقایسه با کلرامبوسیل (به تنهایی) به میزان بیشتری افزایش می‌دهد. سیکلوفسفامید در اکثر موارد، در رژیم COP (سیکلوفسفامید، وین کریستین و پردنیزون) یا این رژیم به همراه دوکسوروبیسین (CHOP) به کار می‌رود. بنداموستین جدیدترین داروی آکلیله کننده‌ی تأیید شده جهت مصرف در این بیماری (به صورت تک-دارویی یا در ترکیب با پردنیزون) است. همچنین فلودارابین (آنالوگ نوکلئوزید پورین) در درمان CLL مؤثر است. این دارو هم به تنهایی و هم با سیکلوفسفامید، میتوکسانترون و دگزامتازون، یا در ترکیب با **ریتوکسیماب** تجویز می‌شود. درمان‌های با محور آنتی-

1. Sanctuary

بادی منوکلونال در CLL استفاده گسترده‌تری پیدا می‌کنند، به خصوص در بیماری راجعه یا مقاوم. **ریتوکسیماب** (آنتی‌بادی ضد CD-20) دارای فعالیت بالینی اثبات شده برای این منظور است. ظاهراً این آنتی‌بادی کیمریک، اثرات ضدتوموری شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک را افزایش داده و در شرایطی که مقاومت به شیمی‌درمانی ایجاد شده است نیز مؤثر می‌باشد. **ofatumumab** یک آنتی‌بادی IgG1 کاملاً انسانی است که به اپی‌توپ CD20 متفاوتی از ریتوکسیمب متصل می‌شود. گفته می‌شود که این ماده در تومورهای مقاوم به ریتوکسیمب به فعالیت خود ادامه داده و در حال حاضر برای استفاده در CLLهایی که به درمان با فلودارابین و Alemtuzumab مقاوم‌اند، تأیید شده است.

لنفوم‌های هوچکین و غیرهوچکین

لنفوم هوچکین

درمان بیماری هوچکین در طی ۴۰ سال گذشته، کاملاً متحول شده است. بیماری هوچکین امروزه به طور گسترده‌ای به عنوان یک نئوپلاسم سلول B شناخته می‌شود که در آن سلول‌های بدخیم Reed-Sternberg دارای ژن‌های *VH* با آرایش مجدد می‌باشند. به علاوه، در ۸۰٪ از نمونه‌های تومور، ژنوم ویروس EBV شناسایی شده است.

قبل از این که بتوان یک برنامه درمانی قطعی را تهیه کرد، ارزیابی مرحله‌بندی کامل لازم است. جهت بیماران مرحلهٔ I و IIA تغییر قابل ملاحظه‌ای در رویکرد درمانی ایجاد شده است. این بیماران در ابتدا با پرتودرمانی با زمینهٔ گسترده درمان می‌شدند. با این حال، با توجه به اثرات دیررس پرتودرمانی که شامل هیپوتیروئیدیسم و افزایش خطر سرطان‌های ثانویه و بیماری شریان کرونر می‌باشند، درمان با روش‌های ترکیبی به همراه یک دوره کوتاه شیمی‌درمانی ترکیبی و پرتودرمانی امروزه رویکرد پیشنهادی است. پیشرفت اصلی جهت بیماران مرحله پیشرفته III و IV بیماری هوچکین با ایجاد شیمی‌درمانی MOPP (مکلورتامین، وین‌کریستین، پروکاربازین، پردنیزون) در دهه ۱۹۶۰ حاصل شد. این رژیم در ابتدا موجب میزان بالایی از پاسخ کامل (۹۰–۸۰٪) و علاج در ۶۰٪ از بیماران گردید. در طی چند سال اخیر، رژیم حاوی آنتراسیکلین ABVD (دوکسوروبیسین، بلئومایسین، وین‌بلاستین، داکاربازین) مؤثرتر و کم‌سمیت‌تر از MOPP نشان داده شده، به خصوص با توجه به میزان بروز عقیمی و بدخیمی‌های ثانویه. در کل، چهار دوره ABVD به بیماران داده می‌شود. در یک رژیم جایگزین به نام Stanford V به دنبال یک دوره ۱۲ هفته‌ای از شیمی‌درمانی ترکیبی (دوکسوروبیسین، وین‌بلاستین، مکلورتامین، وین‌کریستین، بلئومایسین، اتوپزاید، پردنیزون)، پرتودرمانی محدود صورت می‌گیرد.

با وجود تمام این رژیم‌ها انتظار می‌رود که بیش از ۸۰٪ از بیمارانی که قبلاً درمان نشده‌اند و دچار بیماری پیشرفته هوچکین (مراحل III و IV) هستند به فرونشینی کامل بروند که با ناپدیدشدن تمام علایم مرتبط با بیماری و شواهد عینی بیماری همراه باشد. در کل، تقریباً ۶۰–۵۰٪ از تمام بیماران مبتلا به بیماری هوچکین، علاج پیدا می‌کنند.

لنفوم غیرهوچکین

این یک بیماری غیرهمگن است و مشخصات بالینی زیرگروه‌های لنفوم غیرهوچکین با خصوصیات هیستوپاتولوژیک زمینه‌ای و وسعت درگیری بیماری ارتباط دارند. به طور کلی، لنفوم ندولار (یا فولیکولار) دارای پیش‌آگهی بسیار بهتری است و متوسط میزان بقا در آن تا ۷ سال می‌باشد، در حالی که لنفوم منتشر دارای متوسط میزان بقای حدود ۲–۱ سال است.

شیمی‌درمانی ترکیبی درمان استاندارد جهت بیماران مبتلا به لنفوم غیرهوچکین منتشر می‌باشد. رژیم حاوی آنتراسیکلین CHOP (سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، وین‌کریستین، پردنیزون) بهترین درمان ابتدایی در نظر گرفته شده است. اخیراً مطالعات بالینی تصادفی فاز III نشان داده‌اند که ترکیب CHOP با ریتوکسیماب موجب بهبود روندهای پاسخ، میزان بقای عاری از بیماری و میزان بقای کلی در مقایسه با شیمی‌درمانی CHOP تنها می‌گردد.

لنفوم‌های ندولار فولیکولار تومورهای درجه پایین با رشدی کند هستند که تمایل دارند در مرحله پیشرفته نمایان شوند و معمولاً محدود به گره‌های لنفاوی، مغز استخوان و طحال می‌باشند. هنگامی که این شکل از لنفوم غیرهوچکین با مرحله پیشرفته‌ای تظاهر می‌کند، غیرقابل علاج در نظر گرفته می‌شود و درمان عموماً تسکین دهنده است. تا به امروز، هیچ شواهدی وجود ندارد که درمان فوری با شیمی‌درمانی ترکیبی نسبت به تحت نظرگرفتن نزدیک و «انتظار همراه با مراقبت» و شروع درمان در زمان ظهور علایم بیماری، مزیت بالینی داشته باشد.

میلوم متعدد (Multiple Myeloma)

این تومور پلاسماسل، امروزه تبدیل به یکی از مدل‌های بیماری نئوپلاستیک در انسان شده است، زیرا تومور از یک سلول بنیادی منفرد منشأ می‌گیرد. به علاوه، سلول‌های تومور یک شاخص (marker) پروتئینی تولید می‌کنند (ایمونوگلوبولین میلوم) که امکان اندازه‌گیری کمی کل بار تومور در بدن را فراهم می‌آورد. تومور

عمدتاً در مغز استخوان و استخوان رشد کرده، موجب کم‌خونی، درد استخوانی، ضایعات لیتیک، شکستگی‌های استخوان و همچنین افزایش آسیب‌پذیری در برابر عفونت می‌شود.

اغلب بیماران مبتلا به میلوم متعدد، در زمان تشخیص ابتدایی علامت‌دار هستند و به شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک نیاز دارند. درمان با ترکیب داروی آلکیله کننده ملفالان و پردنیزون (پروتکل MP) برای حدود ۳۰ سال، یک رژیم استاندارد بوده است. حدود ۴۰٪ از بیماران به ترکیب MP پاسخ می‌دهند و متوسط دوره فرونشینی ۲/۵-۲ سال است.

ملفالان و سایر داروهای آلکیله کننده نباید در بیمارانی که نامزد درمان با دوز بالا با پیوند سلول بنیادی هستند داده شود، زیرا می‌توانند بر روی موفقیت گرفتن سلول بنیادی اثر بگذارند.

تالیدومید امروزه یک داروی کاملاً تثبیت شده جهت درمان بیماری مقاوم یا راجعه است و حدود ۳۰٪ از بیماران پاسخ به این درمان خواهند داشت. اخیراً تالیدومید در ترکیب با دگزامتازون به کار رفته است و میزان پاسخ معادل ۶۵٪ مشاهده شده است. مطالعاتی در دست انجام هستند که به طور مستقیم پروتوکل VAD (ترکیب وین‌کریستین، دوکسوروبیسین و دگزامتازون) را با ترکیب تالیدومید و دگزامتازون مقایسه می‌نمایند. در برخی از بیماران، به خصوص بیمارانی که وضعیت عملکردی بدی دارند، دگزامتازون ضربانی به صورت تک‌دارویی و هفتگی را می‌توان به طور مؤثری جهت تسکین علایم به کار برد. **Lenalidomide** و **Pomalidomide**، دو آنالوگ تالیدومید با خاصیت تنظیم کننده‌ی ایمنی(IMiD)[1] هستند. Lenalidomide در ترکیب با دگزامتازون برای بیماران مبتلا به ملیوم متعدد که حداقل یک درمان اولیه را دریافت کرده‌اند، تأیید شده است. Pomalidomide جدیدترین داروی IMiDای است که تأیید شده و این دارو ممکن است بتواند بر مقاومت به تالیدومید و Lenalidomide غلبه کند. ظاهراً، انواع عوارض جانبی این IMiDها مشابه است اگرچه سمیت عصبی، بیشتر با تالیدومید (به میزان کمتری Pomalidomide و ندرتاً با Lenalidomide) دیده می‌شود.

bortezomib، اولین بار برای درمان میلوم متعدد عودکننده یا مقاوم تأیید شد و در حال حاضر از آن به طور گسترده به عنوان خط اول درمان میلوم مولتیپل استفاده می‌شود، به نظر می‌رسد که مهم‌ترین اثر سیتوتوکسیک این دارو، از طریق مهار پروتئوزوم 26S ایجاد می‌شود که باعث کاهش بیان مسیر پیام‌رسان فاکتور هسته‌ای کاپا (NF-κB – که به نظر می‌رسد، مهم‌ترین مسیر پیام‌رسانی این بیماری باشد) می‌شود. مهار NF-κB باعث افزایش حساسیت به این دارو می‌شود یک مزیت بالقوۀ bortezomib آنست که می‌تواند به صورت داخل وریدی یا زیرجلدی تجویز شود.

Carfilzomib یک اپوکسی‌کتون[2] مهارکننده‌ی پروتئازوم 26S است که برای بیماران میلوم متعددی که حداقل دو درمان اولیه (شامل bortezomib و یک داروی تنظیم کننده‌ی ایمنی) را دریافت کرده‌اند، تأیید شده است. این دارو به علت توانایی غلبه بر مقاومت به bortezomib، مهم تلقی می‌شود و مطالعات پیش بالینی و بالینی، فعالیت گسترده‌ی آن را (علاوه بر تومورهای توپر) در بدخیمی‌های خونی پیشنهاد می‌کنند.

Ixazomib جدیدترین مهارکنندۀ پروتئوزوم است که در درمان میلوم متعدد تأیید شده است و برخلاف سایر مهارکننده‌های پروتئوزوم به صورت خوراکی تجویز می‌شود و فراهمی زیستی خوراکی آن خوب است. این دارو می‌تواند نوروپاتی حسی محیطی ایجاد کند ولی عوارض گوارشی به صورت اسهال، تهوع، استفراغ، ترومبوسیتوپنی و سمیت کبدی نیز دارد.

کارسینوم پستان

بیماری مرحله ۱ و ۲

در نتیجۀ انجام تلاش‌های عمده جهت تشخیص زودرس (از طریق تشویق معاینۀ خود و نیز از طریق مراکز کشف سرطان) و به اجرا گذاشتن رویکردهای با کیفیت ترکیبی (که شیمی‌درمانی سیستمیک را به عنوان کمک و همراه جراحی و پرتودرمانی مورد استفاده قرار می‌دهد)، معالجۀ کارسینوم اولیۀ پستان، دچار تحول اساسی شده است. زنان مبتلا به ضایعات مرحلۀ ۱ (تومور اولیه کوچک و تکه برداری‌های غدد لنفاوی زیربغل منفی)، در حال حاضر تنها توسط جراحی درمان می‌شوند و ۸۰٪ شانس بهبود دارند.

زنان با یک یا چند عقده لنفاوی مثبت، در معرض خطر زیاد عود موضعی و سیستمیک می‌باشند. لذا وضعیت غدد لنفاوی، مستقیماً نشان دهندۀ خطر وجود میکرومتاستازهای نهفتۀ دوردست می‌باشد. در این وضعیت، استفادۀ پس از عمل شیمی‌درمانی کمکی سیستمیک در شش دوره سیکلوفسفامید - متوترکسات - فلوئورواوراسیل (پروتوکل CMF)، یا فلوئورواوراسیل - دوکسوروبیسین - سیکلوفسفامید (FAC) به طور قابل توجهی میزان عود را کاهش می‌دهد و طول مدت حیات را بیشتر می‌کند. رژیم‌های جایگزین با سود بالینی یکسان عبارتند از ۴ دوره دوکسوروبیسین و سیکلوفسفامید و ۶ دوره فلوروواوراسیل، اپیروبیسین و سیکلوفسفامید (FEC). همگی این رژیم‌های شیمی‌درمانی در زنان مبتلا به مرحلۀ ۲ سرطان پستان، با یک تا ۳ عقده لنفاوی درگیر، مفید بوده‌اند. زنان با ۴ یا تعداد بیشتری عقده

1. Immunomodulatory

2. Epoxyketone

لنفاوی درگیر، تاکنون از شیمی‌درمانی کمکی فایدهٔ محدودی برده‌اند. تجزیه و تحلیل درازمدت به وضوح، بهبود میزان حیات را در زنان پیش از یائسگی با عقده‌های لنفاوی مثبت (که تحت درمان تهاجمی توسط شیمی‌درمانی با چندین دارو قرار گرفته‌اند)، نشان داده است. محققین در سه کارآزمایی بالینی نشان داده‌اند که افزودن **trastuzumab** (یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی ضدگیرنده HER-2/*neu*) به رژیم کمکی حاوی آنتراسیکلین و تاگزان، در زنانی که دارای HER-2 فراوان در تومور خود هستند، به لحاظ کیفیت و مدت زندگی بسیار مفید است.

سرطان پستان نخستین نئوپلاسمی بود که نشان داده شد به دستکاری هورمونی پاسخ می‌دهد. **تاموکسیفن** در زنان یائسه، به تنهایی یا همراه با شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک مفید می‌باشد. اخیراً توصیه می‌شود که تاموکسیفن به مدت ۵ سال پس از جراحی به طور پیوسته تجویز گردد. به نظر نمی‌رسد که درمان فراتر از این زمان فایده‌ای برای بیمار داشته باشد. پیشنهاد می‌شود که زنان یائسه‌ای که ۵ سال کامل تاموکسیفن دریافت کرده‌اند، یک مهارکننده آروماتاز (مثل **آناستروزول**) را دست‌کم به مدت ۲/۵ سال دریافت کنند. اگرچه، دوره مطلوب درمانی نامشخص است. در زنانی که ۳-۲ سال درمان با تاموکسیفن را کامل کرده‌اند، درمان با مهارکنندهٔ آروماتاز به مدت کلی ۵ سال درمان هورمونی امروزه توصیه می‌شود (فصل ۴۰ را ببینید).

نتایج حاصل از تعدادی آزمایشات تصادفی مربوط به سرطان پستان، ثابت نموده‌اند که شیمی‌درمانی کمکی برای زنان قبل از یائسگی و تاموکسیفن کمکی برای زنان یائسه، در مبتلایان به مرحلهٔ ۱ سرطان پستان (عقدهٔ لنفاوی منفی) مفید است. در حالی که این گروه از بیماران کمترین خطر کلی از لحاظ عود پس از جراحی تنها را دارند (حدود ۵۰-۳۵٪ در طی ۱۵ سال)، این خطر را می‌توان با انجام دارودرمانی کمکی، بیشتر کاهش داد.

بیماری مرحله ۳ و مرحله ۴

تا زمانی که برنامه‌های درمانی حال حاضر فقط تسکین دهنده باشند، درمان زنان مبتلا به سرطان پیشرفتهٔ پستان، مشکل عمده‌ای باقی خواهد ماند. شیمی‌درمانی ترکیبی، درمان اندوکرین یا ترکیبی از هر دو موجب میزان کلی پاسخ ۵۰-۴۰٪ می‌گردند که میزان پاسخ کامل آنها فقط ۲۰-۱۰٪ می‌باشد. سرطان‌های پستان که گیرنده‌های استروژن (ER) یا گیرنده‌های پروژسترون (PR) را بیان می‌کنند، حساسیت ذاتی هورمونی پستان طبیعی را حفظ می‌کنند که شامل پاسخ تحریک رشدی به هورمون‌های تخمدان، آدرنال و هیپوفیز می‌باشد. بیمارانی که با روش‌های نابود کننده هورمونی بهبود نشان می‌دهند، به افزودن تاموکسیفن نیز پاسخ می‌دهند. مهارکننده‌های آروماتاز آناستروزول و لتروزول اخیراً به عنوان درمان خط اول در زنان مبتلا به سرطان پیشرفته پستان که از نظر گیرنده هورمونی مثبت هستند، تأیید شده‌اند. به علاوه، این داروها و اگزمستان[1] به عنوان درمان خط دوم به دنبال درمان با تاموکسیفن تأیید گردیده‌اند.

بیمارانی که دچار درگیری قابل توجه ریه، کبد یا مغز هستند و بیماران مبتلا به بیماری سریعاً پیشرونده به ندرت از مانورهای هورمونی سود می‌برند و درمان ابتدایی با شیمی‌درمانی سیستمیک در چنین مواردی اندیکاسیون دارد. برای ۳۰-۲۵٪ از بیماران مبتلا به سرطان پستان که تومورهای آنها گیرنده سطح سلولی HER-2/*neu* را بیان می‌کنند، تراستوزوماب، جهت استفاده درمانی به تنهایی یا در ترکیب با شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک موجود است.

داروهای دیگری که پیام رسانی HER-2/*neu* را مورد هدف قرار می‌دهند شامل Pertuzumab، ado-trastuzumab emtansine و مولکول کوچک lapatinib می‌باشد. **Pertuzumab** یک آنتی‌بادی IgG1 انسانی شده است که نسبت به trastuzumab، اپی‌توپ‌های متفاوتی را برگیرندهٔ HER-2/*neu* هدف قرار می‌دهد و این آنتی‌بادی هترودیمریزاسیون HER2 را با سایر اعضای خانوادهٔ HER (که شامل EGFR، HER3 و HER4 می‌باشد) مهار می‌کند. این دارو در ترکیب با تراستوزوماب و دوستاکسل برای سرطان سینه متاستاتیک HER2 مثبت در بیمارانی که قبلاً تحت درمان با شیمی‌درمانی ضد HER برای بیماری متاستاتیک نبوده‌اند، استفاده می‌شود. **Ado-trastuzumab emtansine** کونجوگهٔ دارو - آنتی‌بادی است که از تراستوزوماب و مولکول کوچک میکروتوبولی مهارکنندهٔ DM1 تشکیل شده است. این دارو درمان سرطان پستان ستاتیک HER2 مثبت در زنانی که قبلاً با تراستوزوماب و تاکسان تحت شیمی‌درمانی بوده‌اند، تأیید شده است. نهایتاً، **lapatinib** مولکول کوچک مهارکنندهٔ تیروزین کیناز با واسطه EGFR (Erb B1) و Her2 (Erb B2) است که منجر به مهار پیام‌رسانی کاهشی می‌گردد. این دارو در ترکیب با فلوروپیریمیدین کاپسیتابین خوراکی در درمان سرطان پستان متاستاتیک که تومورهای آن HER2 را بیش از حد بروز می‌دهند و افرادی که تحت درمان قبلی با آنتراسیکلین، تاکسان و تراستوزوماب بوده‌اند، استفاده می‌شود.

حدود ۶۰-۵۰٪ از بیماران مبتلا به بیماری متاستاتیک به شیمی درمانی ابتدایی پاسخ می‌دهند. طیف وسیعی از داروهای ضدسرطان در این بیماری فعالیت دارند که عبارتند از آنتراسیکلین‌ها (دوکسوروبیسین، میتوکسانترون، اپیروبیسین) و تاکسان‌ها (دوستاکسل، پاکلی‌تاکسل و پاکلی‌تاکسل متصل شده به

1. Exemestane

آلبومین) ، در همراهی با مهارکنندههای میکروتوبول مثل Ixabepilone، ناولبین، کاپسیتابین، ژمسیتابین، سیکلوفسفامید، متوترکسات و سیس پلاتین. آنتراسیکلین‌ها و تاکسان‌ها فعال‌ترین گروه‌های داروهای سیتوتوکسیک می‌باشند. مشخص شده که شیمی‌درمانی ترکیبی در ۸۰-۵۰٪ از بیماران موجب فرونشینی بیشتر و طولانی‌تر می‌گردد. رژیم‌های حاوی آنتراسیکلین امروزه رژیم‌های استاندارد خط اول در نظر گرفته می‌شوند. با اغلب رژیم‌های ترکیبی، فرونشینی نسبی دارای طول متوسطی حدود ۱۰ ماه و فرونشینی‌های کامل با طول حدود ۱۵ ماه دارند. متأسفانه تنها ۲۰-۱۰٪ از بیماران با هر یک از این رژیم‌ها به فرونشینی کامل می‌رسند و چنان که ذکر شد فرونشینی‌های کامل معمولاً مدت زیادی دوام نمی‌آورند.

سرطان پروستات

سرطان پروستات دومین نوع سرطان بود که مشخص گردید به دستکاری هورمونی پاسخ می‌دهند. درمان انتخابی جهت بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته پروستات شامل حذف تولید تستوسترون توسط بیضه‌ها از طریق اخته‌سازی جراحی یا شیمیایی می‌باشد. برداشت دوطرفه بیضه یا درمان با استروژن به شکل دی‌اتیل استیل بسترول قبلاً به عنوان درمان خط اول به کار می‌رفتند. با این حال، در حال حاضر استفاده از آگونیست‌های LHRH شامل **لوپرولید** و **گوسرلین** به تنهایی یا در ترکیب با یک آنتی‌آندروژن (مانند **فلوتامید**، **بیکالوتامید** یا **نیلوتامید**) تبدیل به رویکرد ترجیحی شده است (فصل ۴۰). به نظر می‌رسد که بلوک کامل آندروژنی با استفاده از ترکیبی از آگونیست LHRH و داروی آنتی‌آندروژن هیچ مزیتی از نظر میزان بقا در مقایسه با درمان تک‌دارویی ندارد. **Abiraterone** (یک مهارکننده‌ی سنتز استروئید - فصل ۳۹) به تازگی برای این منظور تأیید شده است. درمان هورمونی در ۸۰-۷۰٪ از بیماران موجب کاهش علایم (بخصوص درد استخوان) می‌شود و ممکن است باعث کاهش قابل ملاحظه‌ای در سطوح PSA گردد که امروزه به شکل گسترده‌ای به عنوان شاخصی جهت پاسخ به درمان در سرطان پروستات پذیرفته شده است. اگرچه دستکاری هورمونی ابتدایی می‌تواند علایم را تا مدت ۲ سال کنترل کند، اما بیماران معمولاً با بیماری پیشرونده تظاهر می‌نمایند. درمان‌های هورمونی خط دوم عبارتند از آمینوگلوتتیمید به علاوه هیدروکورتیزون، کتوکونازول (داروی ضدقارچی) به علاوه هیدروکورتیزون یا هیدروکورتیزون تنها.

متأسفانه تقریباً تمام بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته پروستات سرانجام به درمان هورمونی مقاوم می‌شوند. رژیمی از متوکسانترون و پردنیزون در بیماران مبتلا به سرطان پروستات مقاوم به هورمون تأیید شده است، زیرا در بیمارانی که درد استخوانی شدیدی دارند موجب تسکین مؤثری می‌گردد. استراموستین یک داروی ضدمیکروتوبول است که به عنوان یک داروی منفرد میزان پاسخی در حدود ۲۰٪ ایجاد می‌کند. با این وجود، هنگامی که دارو در ترکیب با اتوپوزید یا یک تاکسان از قبیل دوستاکسل یا پاکلی‌تاکسل به کار رود، میزان‌های پاسخ بیش از دو برابر (تا حد ۵۰-۴۰٪) می‌شوند. به تازگی محققین دریافته‌اند که ترکیب دوستاکسل و پردنیزون، بیش از ترکیب میتوکسانترون و پردنیزون، طول عمر بیماران را افزایش می‌دهد و لذا این ترکیب، در حال حاضر به درمان استاندارد برای موارد مقاوم به هورمون سرطان پروستات تبدیل شده است.

سرطان‌های دستگاه گوارش

سرطان کولورکتال (CRC) شایع‌ترین نوع بدخیمی دستگاه گوارش است. تقریباً ۱۵۰۰۰۰ مورد جدید در هر سال در ایالات متحده تشخیص داده می‌شوند و در سراسر دنیا تقریباً ۱/۲ میلیون مورد در سال تشخیص داده می‌شوند. در زمان تظاهر ابتدایی، تنها حدود ۴۵-۴۰٪ از موارد به طور بالقوه با جراحی قابل علاج هستند. بیمارانی که با بیماری پرخطر مرحله II و III مراجعه می‌کنند، نامزد شیمی‌درمانی کمکی بر پایه‌ی اکسالی‌پلاتین، در ترکیب با ۵-فلورواوراسیل به علاوه لکوورین (FOLFOX) یا به همراه کاپسیتابین خوراکی (XELOX) هستند و عموماً برای ۶ ماه پس از برداشت جراحی درمان می‌شوند. درمان با این ترکیب، عود پس از جراحی را به میزان ۳۵٪ در این بیماران کاهش می‌دهد و طول مدت حیات را در مقایسه با انجام جراحی تنها، به طور واضح بهتر می‌کند.

در طی ۱۰ سال اخیر، پیشرفت‌های شگرفی در زمینهٔ درمان سرطان کولورکتال (CRC) متاستاتیک حاصل شده است. اینها عبارتند از پنج داروی سیتوتوکسیک فعال شامل 5-FU، کاپسیتابین (فلوروپیریمیدین خوراکی)، و TAS-102، اکسالی‌پلاتین، ایرینوتکان؛ و پنج داروی بیولوژیک فعال شامل بواسیزوماب (آنتی‌بادی ضد VEGF)، Ziv-aflibercept (پروتئین الحاقی نوترکیب که VEGF-A، VEGF-B و PlGF را هدف قرار می‌دهد)، ramucirumab که آنتی‌بادی ضد VEGF-R2 است، اتصال لیگاندهای VEGF(VEGF-A، VEGF-C و VEGF-D) را مهار می‌کند. سیتوکسیماب و پانیتوموماب (آنتی‌بادی‌های ضد EGFR) و Regorafenib (مهار کننده‌ی TKI که مولکول‌های کوچکی دارد). به طور کلی، یک فلوروپیریمیدین به همراه 5-FU داخل وریدی یا کاپسیتابین خوراکی، اساس رژیم شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک است. مطالعات بالینی اخیر نشان داده که رژیم‌های

FOLFOX/FOLFIRI به همراه بواسیزوماب (آنتی‌بادی ضد VEGF) یا سیتوکسیماب با پنیتوموماب (آنتی‌بادی ضد EGFR) در تومورهای واجد KRAS[1] نوع وحشی و NRAS کارآیی بالینی بهتری را ایجاد می‌کند، بدون آن که سمیت را (که به شکل رایجی در شیمی‌درمانی مشاهده می‌شود) افزایش دهد. برای این که بیماران بیش‌ترین بهره را ببرند، باید با رویکرد مراقبت پیوسته با هر یک از این داروها درمان شوند. Regorafenib و TAS102 در درمان بیماری مقاوم به شیمی‌درمانی تأیید شده است ولی متأسفانه هر دارو سمیت قابل ملاحظه‌ای دارد و تنها به اثرات بالینی محدود می‌شود که همراه با پاسخ‌های کلی بسیار کم است. بقای متوسط بدون پیشرفت بیماری حدوداً ۲ ماه است. با تجویز تمام رژیم‌های درمانی موجود، بقای متوسط کلی برای CRC متاستاتیک امروزه به ۲۸ تا ۳۰ ماه رسیده و در بعضی از موارد حتی بیشتر از ۳ سال می‌شود.

میزان بروز سرطان معده، مری و لوزالمعده بسیار کمتر از سرطان کولورکتال است، اما این بدخیمی‌ها تهاجمی‌تر هستند و علایم بالینی بیشتری را ایجاد می‌کنند. در اغلب موارد نمی‌توان آنها را به طور کامل از طریق جراحی برداشت زیرا اغلب بیماران با بیماری پیشرفته موضعی یا متاستاتیک مراجعه می‌کنند. شیمی‌درمانی بر پایه فلوروراوراسیل، (با استفاده از 5-FU داخل وریدی یا Capecitabine خوراکی) به طور کلی رویکرد اصلی رژیم‌های مربوط به سرطان‌های گوارشی بوده است. رژیم‌های بر پایه سیس‌پلاتین در ترکیب با ایرینوتکان یا با یکی از تاکسان‌ها (Paclitaxel یا Docetaxel) نیز فعالیت بالینی نشان داده‌اند و میزان‌های پاسخ ۵۰–۴۰٪ گزارش می‌شوند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که اضافه کردن عامل بیولوژیک trastuzumab به رژیم‌های شیمی‌درمانی حاوی سیس‌پلاتین باعث افزایش قابل توجه کارایی درمان سرطان معده متاستاتیک در بیمارانی که تومورهای آنها گیرنده HER-2/*neu* را به میزان بیش از حد بیان می‌کنند می‌شود. در حال حاضر، تأثیر مطلوب فلوروپیریمیدین، به اثبات نرسیده است و 5-FU تزریقی یا کاپسیتابین خوراکی می‌تواند در ترکیب با سیس‌پلاتین و تراستوزوماب به کار رود. در خط دوم درمان، ترکیب ramucirumab و پاکلی‌تاکسل در بیمارانی که وضعیت بالینی خوبی دارند و از نظر بیماری‌های همراه نیز مشکلی ندارند، توصیه می‌شود. در بیمارانی که درمان‌های شدیدتر را نمی‌توانند تحمل کنند، ramucirumab یا پاکلی‌تاکسل تک‌درمانی رژیم‌های مناسب‌تری هستند.

اگرچه ژمسیتابین جهت استفاده به عنوان یک داروی منفرد در سرطان متاستاتیک لوزالمعده تأیید شده است، اما میزان‌های کلی پاسخ کمتر از ۱۰٪ است و پاسخ کامل بسیار نادر است. تلاش‌های شدیدی جهت واردکردن ژمسیتابین در رژیم‌های ترکیبی مختلف صورت گرفته و امروزه معمول‌ترین رژیم برای خط اول درمان سرطان متاستاتیک لوزالمعده ژمسیتابین به همراه نانو ذرهٔ متصل به آلبومین، پاکلی‌تاکسل ، (nab-paclitaxel [Abraxan]) می‌باشد. در بیمارانی که رژیم‌های تهاجمی‌تر را تحمل می‌کنند، رژیم FOLFIRINOX که شامل 5-FU وریدی، ایرینوتکان و اکسالی‌پلاتین است به صورت گسترده استفاده می‌شود. ایرینوتکان منفرد یا ایرینوتکان لیپوزومی در ترکیب با 5-FU وریدی درمان مناسب در درمان خط دوم می‌باشد.

شواهدی وجود دارند که از استفاده از ترکیب شیمی‌درمانی ادجوانت با هر کدام از داروهای ژمی‌سیتابین یا ۵- فلورواوراسیل / لوکوورین در بیماران مبتلا به مراحل اولیه سرطان پانکراس که تومور با موفقیت از طریق جراحی خارج شده است، حمایت می‌کنند. سرطان سلول کبدی (HCC) توموری نسبتاً مشکل از نظر معالجه است چرا که اغلب در همراهی با بیماری کبدی مزمن و سیروز رخ می‌دهد. این بیماری معمولاً دیر و در زمینه بیماری مزمن کبدی تشخیص داده می‌شود و در تعداد زیادی از بیماران عملکرد زمینه‌ای کبد ضعیف است و ذخیرهٔ کبدی محدودی دارند. عموماً، HCC بیماری مقاوم به شیمی‌درمانی است و شیمی‌درمانی تسکینی معمولاً به عنوان درمان خط اول در بیمارانی که HCC پیشرفته یا غیرقابل جراحی تأیید شده است و در بیمارانی که تحت درمان با سورافنیب بیماری آنها پیشرفت کرده است، مولکول کوچک مهارکنندهٔ تیروزین کیناز به نام regorafenib توصیه می‌شود.

سرطان ریه

سرطان ریه به دو زیرگروه هیستوپاتولوژیک عمده تقسیم شده است: سلول کوچک و غیرسلول کوچک، سرطان ریه غیرسلول کوچک (NSCLC) حدود ۸۰–۷۵٪ از کل موارد سرطان ریه را تشکیل می‌دهد و این گروه شامل آدنوکارسینوم، سرطان سلول سنگفرشی و سرطان سلول بزرگ می‌باشد، در حالی که سرطان ریه سلول کوچک (SCLC) ۲۵–۲۰٪ باقیمانده را شامل می‌شود. هنگامی که NSCLC در مرحله پیشرفته و به همراه بیماری متاستاتیک تشخیص داده می‌شود پیش‌آگهی فوق‌العاده ضعیف است و میزان متوسط بقا حدود ۸ ماه می‌باشد. بدیهی است که پیشگیری (به طور عمده از طریق اجتناب از کشیدن سیگار) و کشف زودهنگام، مهمترین روش‌های کنترل می‌باشند. هنگامی که تشخیص در مراحل ابتدایی صورت گیرد، برداشت جراحی باعث علاج بیمار می‌گردد. به علاوه، مطالعات اخیر نشان داده که شیمی‌درمانی کمکی بر پایه پلاتین، باعث افزایش عمر در بیمارانی که در

1. Kirsten rat sarcoma viral oncogen

مرحله IB، II یا IIIA قرار دارند، می‌شود. با این حال، در اغلب موارد، در هنگام تشخیص، متاستازهای دوردست ایجاد شده‌اند. در موارد خاص، پرتودرمانی را می‌توان به منظور تسکین درد، انسداد راه هوایی یا خونریزی و به منظور درمان بیمارانی که وضعیت عملکردی آنها اجازه درمان تهاجمی‌تری را نمی‌دهد به کار برد.

در افراد مبتلا به بیماری پیشرفته، شیمی‌درمانی سیستمیک عموماً توصیه می‌شود. رژیم‌های ترکیبی که شامل عوامل پلاتینی («جفت‌های پلاتینی[1]») هستند، بهتر از جفت‌های غیرپلاتینی‌اند، و سیس‌پلاتین یا کاربوپلاتین هر دو عوامل مناسبی برای چنین رژیمی می‌باشند. به عنوان داروی خط دوم، ظاهراً پاکلیتاکسل و وینورلبین عملکردی فارغ از بافت‌شناسی دارند، در حالی که پمی-ترکسید (ضدفولات) باید برای سرطان‌های غیر از سلول سنگفرشی و جمسیتابین برای سرطان‌های سلول سنگفرشی استفاده شود. برای بیمارانی که شرایط عملکردی مناسب و آنهایی که بافت-شناسی غیرسنگفرشی دارند، ترکیبی از بواسیزوماب (آنتی‌بادی ضد VEGF) همراه با کربوپلاتین و پاکلیتاکسل، درمان استاندارد است. در بیمارانی که ظاهراً نامزد مناسبی برای درمان با بواسیزوماب نیستند و نیز آنهایی که بافت سلولی سنگفرشی دارند، رژیم شیمی-درمانی بر پایه پلاتین به همراه ستوکسیماب (آنتی‌بادی ضد EGFR) منطقی است. در حال حاضر شیمی‌درمانی نگهدارنده با Pemetrexed در بیماران NSCLS غیرسنفگرشی که بیماری آنها بعد از چهار دوره شیمی‌درمانی خط اول بر پایه پلاتینیوم، باقی است، به کار می‌رود.

مبتلایان به NSCLC پیشرفته باید بررسی مولکولی از تومورشان انجام دهند. بیمارانی که تومورهای آنها جهش‌های عملکردی دارند باید درمان هدفمند بگیرند. مثلاً درمان خط اول با ارلوتینیب به میزان قابل ملاحظه‌ای پیامد بیماری را در بیماران مبتلا به NSCLC پیشرفته که جهش‌های EGFR حساس شده شامل حذف اگزون ۱۹ یا ۲۱ (L858R) دارند، بهبود می‌بخشد. آفاتینیب مهارکنندهٔ مولکولی کوچکی از EGFR، HER2 و HER4 است و در درمان خط اول NSCLC متاستاتیک که تومورهای آن جهش‌های اگزون ۲۱ یا حذف ۱۹ دارند تأیید شده است. اسی-مرتینیب برای درمان NSCLC جهش یافته EGFR T790M متاستاتیک که به دنبال درمان با EGFR TKI ایجاد شده، مورد تأیید است. این مولکول کوچک اهمیت دارد چون می‌تواند بر مقاومتی که به علت جهش T790M gate keeper خواه جدید باشد یا به دنبال درمان قبلی با EGFR TKI ایجاد شده باشد، غلبه کند. در NSCLC که ALK مثبت است، سه مولکول جدید کوچک مؤثر است که شامل Crizotinib، Ceritinib و alectinib می‌باشد.

کریزوتینیب مهارکنندهٔ ALK نسل اول است در حالی که سرتینیب و آلکتینیب تأثیرات بالینی در بیمارانی دارد که بیماری در آنها پیشرفت کرده یا کسانی که نسبت به کریزوتینیب تحمل پیدا کرده‌اند.

NSCLC سلول سنگفرشی تقریباً ۳۰٪ موارد NSCLC را تشکیل می‌دهد. این شکل NSCLC به شیمی‌درمانی بر پایهٔ پلاتین چه به صورت سیس‌پلاتین یا کاربوپلاتین باشد در ترکیب با ژمسیتابین پاسخ می‌دهد. مطالعات اخیر فعالیت بالینی فوق‌العاده‌ای را در ترکیب سیس‌پلاتین و ژمسیتابین با نکی‌توموماب که آنتی-بادی ضد EGFR است در مقایسه با ترکیب سیس‌پلاتین - ژمسیتابین در درمان خط اول بیماری متاستاتیک نشان داده است. در سال ۲۰۱۵، مهارکنندهٔ ایستگاهی ایمنی، نیوولومب، برای درمان NSCLC متاستاتیک سلول سنگفرشی که در طی درمان یا بعد از درمان شیمی‌درمانی بر پایهٔ پلاتین پیشرفت کرده است، به کار رفت. این دارو به گیرندهٔ PD-1 متصل شده و مسیر پیام‌رسانی ایمنی PD-1 را مهار می‌کند که منجر به فعال‌سازی و تکثیر سلول‌های T و نیز مهار سلول‌های T تنظیمی می‌شود.

سرطان ریه سلول کوچک مهاجم‌ترین نوع سرطان ریه است. این بیماری، معمولاً به شدت (لااقل در ابتدا) نسبت به رژیم‌های ترکیبی بر پایه پلاتین شامل سیس‌پلاتین و اتوپوزاید یا سیس‌پلاتین و ایرینوتکان حساس است. متأسفانه، تقریباً تمامی بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته دچار مقاومت دارویی می‌شوند. در صورتی که سرطان ریه سلول کوچک در مراحل اولیه تشخیص داده شود با استفاده از ترکیب شیمی‌درمانی و پرتوتابی احتمال علاج وجود دارد. در بیمارانی که با رژیم بر پایه پلاتین موفقیت نداشته‌اند از توپوتکان به عنوان خط دوم درمان تک‌دارویی استفاده می‌شود.

سرطان تخمدان

این نئوپلاسم غالباً تا زمانی که به حفرهٔ صفاقی متاستاز پیدا کند، نهفته و مخفی باقی می‌ماند؛ در این مرحله معمولاً به صورت آسیت‌های بدخیم تظاهر پیدا می‌کند. تعیین مرحلهٔ دقیق چنین نئوپلاسم‌هایی با استفاده از لاپاراسکوپی، سونوگرافی یا CT اسکن مهم می‌باشد. ظاهراً بیماران دچار بیماری مرحلهٔ ۱ از پرتودرمانی کل شکم سود می‌برند و ممکن است فایده‌ی بیشتری از شیمی درمانی ترکیبی با سیس‌پلاتین و سیکلوفسفامید عاید آنها شود.

شیمی‌درمانی ترکیبی، معالجهٔ استاندارد جهت مراحل ۳ و ۴ بیماری محسوب می‌شود. مطالعات بالینی تصادفی‌سازی شده نشان داده‌اند که ترکیب پاکلیتاکسل و سیس‌پلاتین از نظر فواید در طول مدت حیات به رژیم درمانی استاندارد قبلی، سیس‌پلاتین به همراه

---

1. Platinum doublets

سیکلوفسفامید، ترجیح داده می‌شود. کاربوپلاتین به علاوه پاکلی-تاکسل امروزه به درمان انتخابی تبدیل شده است. در بیمارانی که با بیماری راجعه تظاهر می‌کنند، توپوتکان، آلترتامین و دوکسوروبیسین لیپوزومال به عنوان درمان تک‌دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

سرطان بیضه

معرفی شیمی‌درمانی ترکیبی بر پایه پلاتین تغییر قابل توجهی در درمان بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته بیضه ایجاد نموده است. در حال حاضر، شیمی‌درمانی جهت بیماران دچار مرحله IIc یا III سمینوما و بیماری غیرسمینوماتوز توصیه می‌شود. بیش از ۹۰٪ از بیماران به شیمی‌درمانی پاسخ می‌دهند و بسته به شدت و وسعت بیماری، فرونشینی کامل در ۸۰–۷۰٪ از بیماران مشاهده می‌شود. بیش از ۵۰٪ بیمارانی که فرونشینی کامل پیدا می‌کنند با شیمی-درمانی علاج می‌گردند. در بیمارانی که خصوصیات کم‌خطر دارند، ۳ دوره سیس‌پلاتین، اتوپوزاید و بلئومایسین (پروتوکل PEB) یا ۴ دوره سیس‌پلاتین و اتوپوزاید عملاً نتایج یکسانی را به دست می-دهند. در بیمارانی با بیماری پرخطر، ترکیب سیس‌پلاتین، اتوپوزاید و ایفوسفامید و همچنین اتوپوزاید و بلئومایسین با دوز بالای سیس-پلاتین قابل استفاده است.

ملانوم بدخیم

اگر ملانوم بدخیم یک ضایعهٔ موضعی باشد، به کمک جراحی قابل علاج است (فصل ۶۱). با این حال، اگر این ضایعه متاستاز بدهد، درمان آن یکی از دشوارترین بدخیمی‌ها به حساب می‌آید، زیرا این یک تومور نسبتاً مقاوم به دارو است. هر چند داکابازین، تموزولوماید و سیس‌پلاتین فعال‌ترین داروهای سیتوتوکسیک در این بیماری هستند، میزان پاسخ به این داروها کم است. عوامل بیولوژیک شامل اینترفرون آلفا و اینترلوکین – ۲ (IL-2) ممکن است نسبت به داروهای مرسوم ضدسرطان فعالیت بیشتری داشته باشند و درمان با دوز بالای IL-2 (هر چند در تعداد اندکی از بیماران) موجب علاج شده است. **Ipilimumab** این مولکول به آنتی‌ژن ۴ لنفوسیت‌های‌T‌ی سلول‌کش (CTLA-4) که بر سطح سلول‌های T‌ی CD4 و CD8 بیان می‌شود متصل می‌گردد. CTLA-4 به صورت طبیعی به عنوان ترمزی برای فعالیت ضدتوموری سلول T عمل می‌کند. اتصال Ipilimumab منجر به مهار برهم‌کنش بین CTLA-4 و لیگاندهای هدف آن CD80/CD86 و در نتیجه افزایش پاسخ‌های ایمنی سلول T می‌شود. این امر شامل فعال شدن و تکثیر سلول T است. این دارو برای درمان ملانوم متاستاتیک تأیید شده است. اخیراً، ipilimumab در درمان کمکی ملانوم پوستی به دنبال درمان جراحی برداشت کامل تومور به مدت ۳ ماه توصیه می‌شود.

Nivolumab و **Pembrolizumab** آنتی‌بادی‌های IgG4 هستند که به گیرندهٔ 1-(PD) مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول که روی سلول‌های T بیان می‌شود، متصل شده و واکنش بین لیگاند 1 (PD-L1) و لیگاند 2(PD-L2) مرگ برنامه‌ریزی شد و گیرندهٔ PD-1 را مهار می‌کنند. مسیر پیام‌رسانی PD-1، مکانیسم فرار از سیستم ایمنی را میانجی‌گری کرده و مهار این مسیر، پاسخ ایمنی سلول T را تقویت می‌کند که منجر به فعال‌سازی و تکثیر سلول T می‌شود. هر کدام از این داروها برای ملانوم متاستاتیک یا غیرقابل برداشت به صورت تک‌دارویی به کار می‌رود. به علاوه، nivolumab در ترکیب با ipilimumab برای درمان ملانوم متاستاتیک یا غیرقابل برداشت که جهش BRAF V600 دارند، تأیید شده است.

در اکثر ملانوم‌ها، موتاسیون BRAF: V600E شناسایی شده است. این موتاسیون باعث فعال شدن ساختاری BRAF کیناز می-شود که منجر به فعال شدن آبشار پایین دست مسیرهای پیام‌رسان دخیل در رشد و تکثیر سلول می‌گردد. دو مهارکننده‌ی (کوچک مولکول) خوراکی و بسیار انتخابی برای BRAF:V600E در مورد ملانوم متاستاتیک تأیید شده‌اند (Vemurafenib و Dabrafenib) مطالعاتی برای تعیین فعالیت آنها در ترکیب با دیگر عوامل سلول-کش و بیولوژیک برای ملانوم متاستاتیک و نیز نقش بالقوه‌ی در درمان کمکی و غیرکمکی مرحله‌ی اولیه‌ی ملانوم، در حال انجام-اند.

Trametinib و **Cobimetinib** مهارکننده‌های برگشت‌پذیر کیناز 1 و کیناز 2 تنظیم کنندهٔ سیگنال خارج سلولی که توسط میتوژن فعال شده است (MEK1) می‌باشند که در ترکیب با مولکول مهارکنندهٔ BRAF برای بیماران مبتلا به ملانوم متاستاتیک که تومور آنها جهش‌های BRAF:V600E و V600K را بیان می‌کند، تأیید شده است. مطالعات بالینی انجام شده از زمان تأیید آن برای استفاده به عنوان مونوتراپی تا به حال، پیشنهاد می-کنند که بهترین فعالیت بالینی، هنگامی مشاهده می‌شود که در ترکیب با یک مهارکننده‌ی BRAF به کار رود.

سرطان مغز

به طور کلی، شیمی‌درمانی در درمان گلیوماهای بدخیم فقط تأثیرگذاری محدودی دارد. نیتروزاوره‌ها به علت توانایی‌شان در عبور از سد خونی – مغزی، از گذشته فعال‌ترین داروها در این بیماری بوده‌اند. کارموستین (BCNU) به عنوان داروی منفرد قابل

استفاده است و یا می‌توان از لوموستین (CCNU) در ترکیب با پروکاربازین و وین‌کریستین استفاده کرد (رژیم PCV). به علاوه، داروی آلکیله کننده **تموزولوماید** در ترکیب با پرتودرمانی دارای فعالیت است و در بیمارانی که گلیوبلاستوم چندشکلی (GBM) به تازگی در آنها تشخیص داده شده و نیز افراد دارای بیماری راجعه، مصرف می‌شود. زیرگروه هیستوپاتولوژیک اولیگودندروگلیوما به طور خاصی حساسیت شیمیایی نشان داده است و ترکیب پروکاربازین، لوموستین و وین‌کریستین (پروتکل PCV) درمان انتخابی این بیماری است. براساس مطالعات جدید، بواسیزوماب (آنتی‌بادی ضد VEGF) به تنهایی یا در ترکیب با شیمی‌درمانی، فعالیت بالینی در GBM بزرگسالان دارد. اخیراً استفاده از bevacizumab به تنهایی در درمان GBM پیشرونده‌ی بزرگسالان به دنبال شیمی‌درمانی خط اول مورد تأیید قرار گرفته است.

بدخیمی‌های ثانویه و شیمی‌درمانی سرطان

بدخیمی ثانویه یک عارضهٔ دیررس عوامل آلکیله کننده و Etoposide (یک Epipodophyllotoxin) می‌باشد. برای هر دو گروه داروها، شایع‌ترین بدخیمی ثانویه، لوسمی میلوژن حاد (AML) است. به طور کلی، AML در قریب به ۱۵٪ از بیماران لنفوم هوچکین که پرتودرمانی به اضافهٔ شیمی‌درمانی MOPP دریافت داشته‌اند و در بیماران مبتلا به میلوم متعدد، کارسینوم تخمدان ، یا پستان که با ملفالان درمان شده‌اند، مشاهده شده است. افزایش خطر ایجاد AML، ۴-۲ سال پس از شروع شیمی‌درمانی مشاهده می‌شود و در ۵ سال و ۹ سال بعد در حداکثر می‌باشد. با پیشرفت‌های حاصله در تأثیرگذاری بالینی رژیم‌های گوناگون شیمی‌درمانی ترکیبی که موجب افزایش میزان بقا و در برخی موارد علاج واقعی سرطان شده‌اند، این مسئله که چگونه سرطان‌های ثانوی ممکن است بقای درازمدت را تحت تأثیر قرار دهند، اهمیت بیشتری پیدا کرده است. نشانه‌هایی وجود دارد که برخی از داروهای آلکیله کننده (مثلاً سیکلوفسفامید) ممکن است کمتر از بقیه سرطان‌زا باشند (مانند ملفالان). علاوه بر AML، بدخیمی‌های ثانویه دیگری توصیف شده‌اند، از جمله لنفوم غیرهوچکین و سرطان مثانه که مورد اخیر معمولاً در پی درمان با سیکلوفسفامید دیده می‌شود. اتوپوزاید می‌تواند سبب افزایش ترانس لوکاسیون 11:23 شود که با پیشرفت زیرگروه‌های بافتی AML شامل M4 و M5 مرتبط است.

PREPARATIONS AVAILABLE

The reader is referred to the Internet and manufacturers' literature for the most recent information on preparations available.

منابع

Books & Monographs

Abeloff MD et al: *Clinical Oncology*, 5th ed. Elsevier, 2014.

Barakat RR et al: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Chabner BA, Longo DL: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Chu E, DeVita VT Jr: *Cancer Chemotherapy Drug Manual 2017*, 17th ed. Jones & Bartlett.

DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015.

Harris JR et al: *Diseases of the Breast*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Hoppe R et al: *Textbook of Radiation Oncology*, 3rd ed. Elsevier, 2010.

Kantoff PW et al: *Prostate Cancer: Principles and Practice*. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Kelsen DP et al: *Gastrointestinal Oncology: Principles and Practices*, 2nd ed.

Kelsen DP et al: *Gastrointestinal Oncology: Principles and Practices*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Kufe D et al: *Cancer Medicine*, 7th ed. BC Decker, 2006.

Mendelsohn J et al: *The Molecular Basis of Cancer*, 3rd ed. Saunders, 2008.

Pass HI et al: *Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Pizzo PA, Poplack AG: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Weinberg RA: *Biology of Cancer*, 2nd ed. Taylor & Francis, 2013.

Articles & Reviews

DeVita VT, Chu E: The history of cancer chemotherapy. Cancer Res 2008;68:8643.

Redmond KM et al: Resistance mechanisms to cancer chemotherapy. Front Biosci 2008;13:5138.

پاسخ مطالعهٔ موردی

میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به مرحلهٔ III سرطان کولورکتال (CRC) ۳۰-۲۵٪ است. از آنجایی که بیمار بعد از جراحی هیچ علامتی ندارد و به بیماری دیگری نیز مبتلا نمی‌باشد، کاندید مناسبی برای دریافت شیمی‌درمانی ادجوانت تهاجمی می‌باشد. شیمی‌درمانی ادجوانت معمولاً ۶-۴ هفته پس از جراحی شروع می‌شود تا فرصت مناسب برای ترمیم زخم جراحی وجود داشته باشد. درمان توصیه شده معمولاً شامل ۶ ماه شیمی‌درمانی بر پایه اکسالی‌پلاتین همراه با تجویز ۵- فلوروواوراسیل (5-FU) تزریقی یا کاپسیتابین خوراکی به عنوان پایه فلوئوروپیریمیدین در ترکیب با اکسالی‌پلاتین می‌باشد.

بیماران مبتلا به کمبود نسبی یا کامل آنزیم دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) در معرض افزایش بروز عوارض جدی فلوئوروپیریمیدین‌ها به شکل سرکوب مغز استخوان، سمیت گوارشی (موکوزیت و اسهال) و سمیت عصبی هستند. این مورد، سندرمی اتوزوم مغلوب و فارماکوژنتیک است که در ۱۰٪ جمعیت آمریکای شمالی وجود دارد (فصل ۵ را ببینید). هر چند موتاسیون‌های DPD را می‌توان در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی یافت، تقریباً ۵۰٪ بیمارانی که دچار عوارض شدید ۵-فلوروواوراسیل می‌شوند فاقد جهش شناخته شده در ژن *DPD* می‌باشند. به علاوه، ممکن است جهش‌های مذکور منجر به کاهش بیان پروتئین DPD با تغییر در فعالیت آنزیمی نشوند. به همین دلیل در حال حاضر انجام تست‌های ژنتیکی به عنوان بخشی از درمان بالینی روتین توصیه نمی‌شوند. در حال حاضر روش ایمنی سنجی وجود دارد که می‌تواند سطوح داروی 5-FU را در خون محیطی اندازه بگیرد. این موضوع می‌تواند به راهنمایی دوزبندی 5-FU حتی در بیماران دارای کمبود DPD کمک کند.

فصل

۵۵

ایمونوفارماکولوژی

Douglas F. Lake, PhD & Adrienne D. Briggs, MD

مطالعهٔ موردی

مرد ۴۵ سالهٔ مبتلا به لوسمی میلوژن حاد با خطر بالا که تحت شیمی‌درمانی با دوز بالا بوده است، از یک دهندهٔ غیرخویشاوند پیوند آلوژنیک سلول بنیادی دریافت می‌کند. وی تحت درمان با تاکرولیموس و متوترکسات با دوز کم برای پیشگیری از بیماری پیوند علیه میزبان قرار می‌گیرد، یک ماه بعد از آن که شمارش سلول‌های خونی بهبود پیدا کرد، وی علیرغم درمان با تاکرولیموس مبتلا به بثورات پوستی می‌شود. بیوپسی از پوست ابتلا به بیماری پیوند علیه میزبان درجهٔ II را تأیید می‌کند. این بیمار از نظر دارویی در این موقعیت چگونه باید درمان شود؟

داروهایی که دستگاه ایمنی را سرکوب می‌کنند، نقش مهمی در جلوگیری از پس زدن اندام یا بافت پیوندی و در درمان بیماری‌های معینی که از برهم‌خوردگی تعادل دستگاه ایمنی حاصل می‌شوند، ایفا می‌کنند. در حالی که جزییات مکانیسم‌های عمل تعدادی از این داروها هنوز در هاله‌ای از ابهام قرار دارند، کسب اطلاع از اجزاء دستگاه ایمنی در درک تأثیرات آنها مفید خواهد بود. داروهایی که باعث تشدید پاسخ ایمنی می‌شوند یا به طور گزینشی موجب تغییر تعادل اجزاء مختلف دستگاه ایمنی می‌گردند، در درمان بیماری‌های مشخصی چون سرطان، ایدز، بیماری‌های التهابی یا خودایمن با اهمیت هستند. برخی دیگر از این بیماری‌ها (عفونت‌ها، بیماری‌های قلبی - عروقی، پیوند اعضا) نیز ممکن است نامزد دستکاری ایمنی باشند.

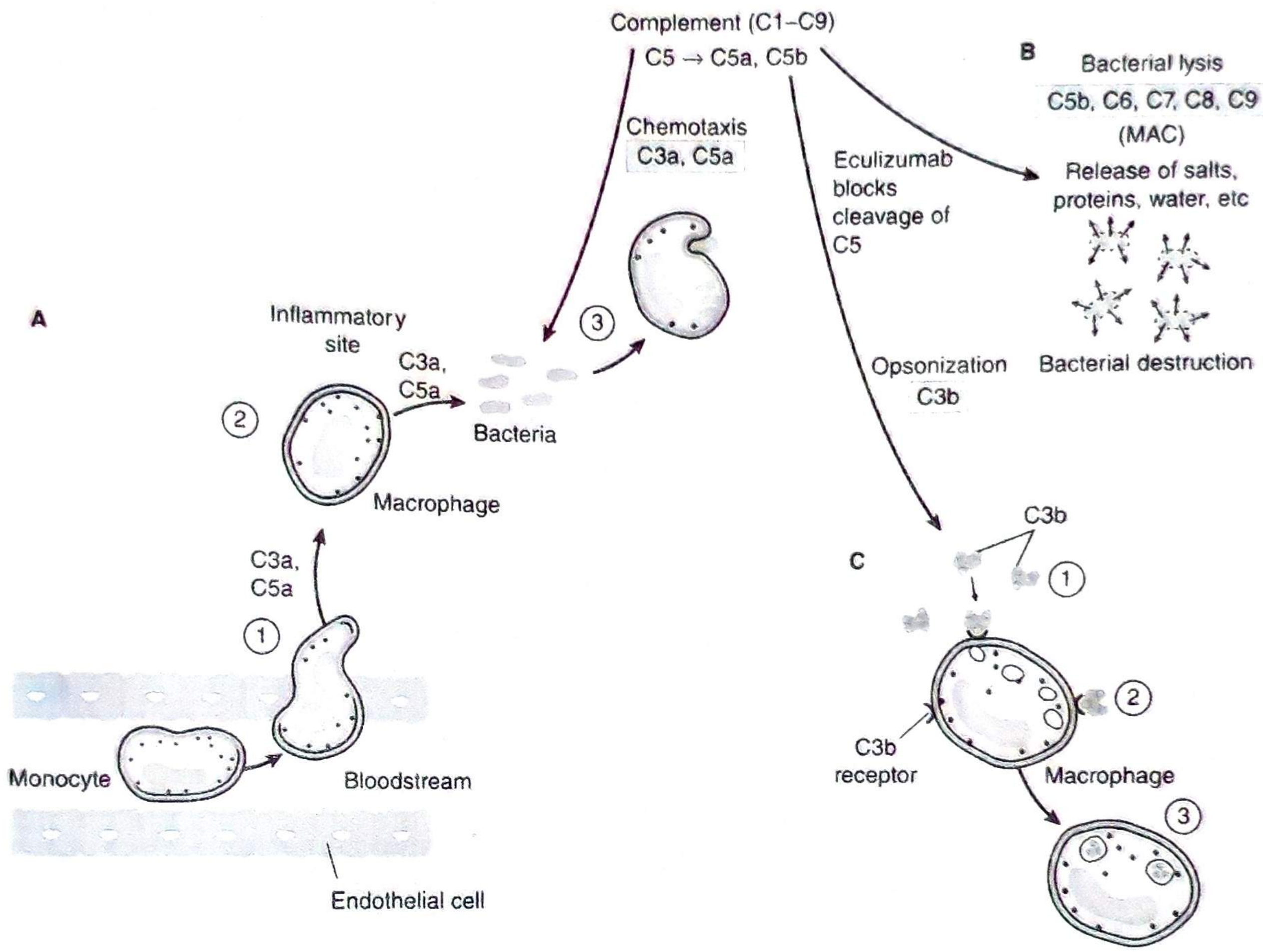
■ اجزای دستگاه ایمنی

پاسخ‌های ایمنی طبیعی

دستگاه ایمنی به گونه‌ای طراحی گشته است تا میزبان را از عوامل بیماریزای مهاجم در امان نگه دارد و بیماری‌ها را از بین ببرد. هنگامی که این دستگاه به بهترین وجه کارکرد خویش را اعمال می‌دارد، به طور مناسبی نسبت به عوامل بیماریزای مهاجم پاسخ می‌دهد، در حالی که با حفظ توان تشخیص بافت‌ها و آنتی‌ژن‌های «خودی» عکس‌العملی نشان نمی‌دهد (تحمل دارد). مصونیت در برابر عفونت و بیماری به وسیله همکاری دو بخش مهم فراهم می‌آید: دستگاه‌های ایمنی اکتسابی و ذاتی.

دستگاه ایمنی ذاتی

دستگاه ایمنی ذاتی نخستین خط دفاعی در برابر ورود پاتوژن‌های مهاجم (نظیر باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها، انگل‌ها) بوده و مشتمل بر اجزای مکانیکی، بیوشیمیایی و سلولی است. اجزای مکانیکی عبارتند از پوست، اپیدرم و مخاط؛ اجزای بیوشیمیایی عبارتند از پپتیدها و پروتئین‌های ضدمیکروبی (نظیر دفنسین‌ها)، کمپلمان، آنزیم‌ها (نظیر لیزوزیم، اسید هیدرولازها)، اینترفرون‌ها، pH اسیدی و رادیکال‌های آزاد (نظیر هیدروژن پراکسیداز، آنیون‌های سوپراکسید)؛ اجزای سلولی عبارتند از نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های کشنده ذاتی (NK) و سلول‌های T کشنده ذاتی (NKT). پاسخ ایمنی ذاتی برخلاف ایمنی اکتسابی، قبل از بروز عفونت وجود دارد، با عفونت مجدد تشدید نمی‌شود، و معمولاً اختصاصی آنتی‌ژن نمی‌باشد. پوست یا مخاط سالم نخستین سد در



شکل ۱–۵۵. نقش کمپلمان در ایمنی ذاتی. کمپلمان از ۹ پروتئین تشکیل می‌شود (C1-C9)، که هنگام فعال شدن به قطعاتی شکسته می‌شوند. **A:** اجزای کمپلمان (C5a,C3a) فاگوسیت‌ها (1) را به سمت مکان‌های التهاب (2) جذب می‌کنند، آنها در آنجا عوامل بیماری‌زا را (3) خورده و نابود می‌کنند. **B:** اجزای کمپلمانی C5b، C6، C7، C8، C9 به هم وصل می‌شوند تا کمپلکس حملهٔ غشایی (MAC) را تشکیل دهند که باکتری‌ها را لیز و تخریب می‌کند. اکولیزوماب آنتی‌بادی منوکلونالی است که پاکسازی C5 را مهار می‌کند. **C:** جزء کمپلمانی (C3b) اپسونینی است که باکتری‌ها (1) را پوشانده و بلع (2) و جذب (3) آنها را توسط فاگوسیت‌ها تسهیل می‌کند.

برابر عفونت است. هنگامی که این سد شکسته شود، یک پاسخ ایمنی ذاتی که «التهاب» نامیده می‌شود ایجاد شده و در نهایت باعث تخریب پاتوژن می‌شود. فرایند تخریب پاتوژن ممکن است مثلاً توسط اجزای بیوشیمیایی نظیر لیزوزیم (که باعث تخریب دیواره سلولی پپتیدوگلیکانی باکتری‌ها می‌شود) و محصولات حاصل از فعال شدن کمپلمان انجام شود. تأثیرات این اجزا کمپلمان (شکل ۱–۵۵) عبارتند از: افزایش فاگوسیتوز ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها با عمل به عنوان اپسونین (C_3b)، جذب سلول‌های ایمنی از جریان خون به محل‌های التهاب به وسیله‌ی جاذب‌های شیمیایی (C5a, C3a)[1]. فعال شدن کمپلمان در نهایت با تشکیل یک کمپلکس حمله به غشاء (که باعث ایجاد سوراخ‌هایی در غشاء پاتوژن می‌شود) باعث لیز پاتوژن (مرگ آن) می‌گردد. گرچه آبشار کمپلمان، پاتوژن‌های مهاجم را از میزبان حذف می‌کند در بعضی افراد که نقص مهارکنندهٔ کمپلمان دارند، کمپلمان سلول‌های خونی قرمز میزبان را از بین برده و بیماری هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH) را ایجاد می‌کند. این بیماران با **آنتی‌بادی منوکلونال (Mab)** که به جزء C5 کمپلمان متصل می‌شود (قسمت Mab در ادامه را ببینید)، درمان شده و آبشار لیزکنندهٔ کمپلمان را مختل می‌کند. بیمارانی که تحت درمان با مهارکنندهٔ C5 هستند در معرض عفونت‌های منگوکوکی خطرناک می‌باشند.

در طی پاسخ التهابی که به وسیله عفونت آغاز می‌شود، نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها از گردش خون محیطی به بافت وارد می‌شوند. این پدیده به واسطه آزادشدن **سیتوکین‌های جاذب شیمیایی** یا **کموکین‌ها** (مثل IL-8، [CXCL-8])، پروتئین کموتاکتیک ماکروفاژ – ۱ [CCL2, MCP-1] و پروتئین التهابی

1. Chemoattractants

ماکروفاژ 1α [CCL3, MIP-1α] مترشح از سلول‌های اندوتلیال و ایمنی فعال شده (به ویژه ماکروفاژهای بافتی) در محل التهاب روی می‌دهد. خروج سلول‌های ایمنی از عروق خونی و ورود آنها به محل التهاب با تعامل بین گیرنده‌های (ال - سلکتین، اینتگرین‌ها) سطح سلول‌های ایمنی و لیگاندها (نظیر سیالیل لوئیس X، مولکول چسبندگی بین سلولی - ۱ [ICAM-1]) بر روی سطح سلول‌های اندوتلیال فعال شده، میانجی‌گری می‌شود. ماکروفاژهای بافتی و نیز سلول‌های دندرتیک، گیرنده‌های شناسایی الگو (PRRs)مشتمل بر گیرنده‌های زنگوله‌ای شکل(TLRs)[1] گیرنده‌های شبه دومنِ (NLRs) الیگومریزاسیون متصل به نوکلئوتید (NOD)، گیرنده‌های رفته‌گر، گیرنده‌های مانوز و پروتئین متصل به لیپوپلی‌ساکارید (LPS)، را بیان نموده و بدین ترتیب اجزای کلیدی پاتوژن که الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) نامیده می‌شوند را شناسایی می‌کنند. نمونه‌های PAMPها عبارتند از CpG DNA غیرمتیله مشتق از میکروب، فلاژلین، RNA دورشته‌ای، پپتیدوگلیکان و LPS، PRRها با شناسایی PAMPهای موجود در اجزای مختلف پاتوژن‌ها باعث تحریک آزادشدن سیتوکین‌های پیش‌التهابی، کموکین‌ها و اینترفرون‌ها می‌شوند. در صورت عملکرد موفق پاسخ ایمنی ذاتی، پاتوژن مهاجم بلعیده شده، تجزیه می‌شود و از بین می‌رود، در نتیجه سیر بیماری کوتاه می‌گردد یا از بروز بیماری پیشگیری می‌شود.

علاوه بر مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها، **سلول‌های کشنده ذاتی (NK)**، **سلول T کشنده ذاتی (NKT)**، و **سلول‌های T گاما - دلتا (γδT)** به محل التهاب فراخوانده شده و با ترشح اینترفرون گاما (IFNγ) و IL-17[2] در ایجاد پاسخ ذاتی مشارکت کرده و به ترتیب باعث فعال شدن ماکروفاژهای بافتی مقیم و سلول‌های دندرتیک شده و با فراخواندن نوتروفیل‌ها باعث از بین رفتن موفقیت‌آمیز پاتوژن‌های مهاجم می‌شوند. علت نامگذاری سلول NK به این نام، توانایی آنها در شناسایی و تخریب سلول‌های طبیعی آلوده به ویروس و سلول‌های تومور بدون تحریک قبلی می‌باشد. «گیرنده‌های شبه‌ایمونوگلوبولین سلول کشنده» (KIRs) بر روی سطح سلول NK که برای اکثر مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی کلاس I (MHC) اختصاصی می‌باشند، این فعالیت را تنظیم می‌کنند. هنگامی که سلول‌های NK به پروتئین‌های MHC کلاس I خودی (که بر روی تمام سلول‌های هسته‌دار وجود دارند) متصل می‌شوند، گیرنده‌های مذکور با ارسال پیام‌های مهارکننده مانع از بین رفتن سلول‌های طبیعی میزبان می‌شوند. به علت کاهش بیان مولکول‌های MHC کلاس I بر روی سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های تومور، این سلول‌ها به KIRهای مذکور متصل نمی‌شوند، که این امر منجر به فعال شدن سلول‌های NK و تخریب متعاقب سلول هدف می‌شود. سلول NK با آزادکردن گرانول‌های سیتوتوکسیک نظیر پرفورین‌ها و گرانزیم‌های القاکننده مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، باعث از بین رفتن سلول‌های هدف می‌شوند.

سلول‌های NKT علاوه بر گیرنده‌هایی که عموماً بر روی سلول‌های NK یافت می‌شوند، گیرنده‌های سلول T را نیز بروز می‌دهند. سلول‌های NKT آنتی‌ژن‌های لیپیدی میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند که بر روی یک کلاس منحصر به فرد از مولکول‌های شبه MHC (موسوم به CD1) ارائه می‌شوند و در دفاع

حروف اختصاری

ADA	آدنوزین دآمیناز
ADC	کنژوگه آنتی‌بادی - دارو
ALG	گلوبولین ضدلنفوسیت
APC	سلول ارائه کننده آنتی‌ژن
ATG	گلوبولین ضدتیموسیت
CD	خوشه تمایز
CSF	عامل محرک کلنی
CTL	لنفوسیت T سیتوتوکسیک
DC	سلول دندریتیک
DTH	افزایش حساسیت تأخیری
FKBP	پروتئین اتصالی FK
GVHD	بیماری پیوند علیه میزبان
HAMA	آنتی‌بادی انسانی ضدموش
HLA	آنتی‌ژن لکوسیت انسانی
IFN	اینترفرون
IGIV	ایمونوگلوبولین داخل وریدی
IL	اینترلوکین
LFA	آنتی‌ژن کارکردی لنفوسیت
Mab	آنتی‌بادی تک‌دودمانی
MHC	مجموعه تطابق بافتی اصلی
NK cell	سلول کشنده ذاتی
SCID	بیماری نقص ایمنی ترکیبی شدید
TCR	گیرنده سلول T
TGF-β	عامل رشد تغییر دهنده β
TH1,TH2	سلول‌های T کمک‌کننده نوع ۱ و ۲
TNF	عامل نکروزدهنده تومور

1. Toll-like

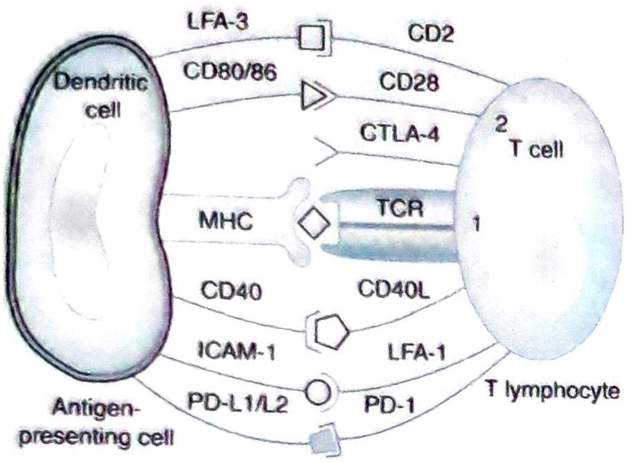
۲. اینترفرون‌ها و اینترلوکین‌ها، سیتوکین هستند که در ادامه این فصل توضیح داده می‌شوند.

میزبان علیه عوامل میکروبی، بیماری‌های خودایمن و تومورها نقش دارند.

دستگاه ایمنی اکتسابی

هنگامی که پاسخ ایمنی ذاتـی در مواجهـه بـا یـک عفونـت کـافی نباشد، دستگاه ایمنی اکتسابی به وسیلهٔ راهنمایی‌هایی از پاسخ ذاتی به تحرک در می‌آید. دسـتگاه ایمنـی اکتسـابی دارای چنـد ویژگـی است که در موفقیت آن در راه نابود ساختن عوامل بیماریزا دخیـل هستند. اینها عبارتند از: (۱) پاسخ به انواع متنوعی از آنتی‌ژن‌هـا بـه صورت یک شـیوه اختصاصـی؛ (۲) افتـراق میـان آنتـی‌ژن بیگانـه (غیرخودی) و «خود» میزبان؛ و (۳) پاسخ به یـک آنتـی‌ژن از قبـل مشاهده شده به روشی فراآموخته و با پاسخ حافظه‌ای شدید از ابتدا. این پاسخ اکتسابی در نهایت منجر به تولید **آنتی‌بادی‌هایی** مـی‌شود، که عوامل مؤثر **ایمنی هومورال** هستند؛ همچنین بـه فعـال ساختن **لنفوسیت‌های T** که عوامل مؤثر **ایمنـی بـا واسـطه سلول** می‌باشند، منجر می‌گردد.

القای ایمنی اکتسابی به شـراکت **سلول‌های ارائـه‌دهنـده آنتی‌ژن (APCs)** نیـاز دارد کـه شـامل ماکروفاژهـا، سـلول‌هـای دندریتیک (DC) و لنفوسیت‌های B می‌باشد. این سـلول‌هـا نقـش محوری را در پاسخ ایمنـی اکتسـابی ایفـا مـی‌کننـد کـه از طریـق فاگوسیتوز آنتی‌ژن‌های ذره‌ای (مثلاً پاتوژن‌ها) یا اندوسـیتوز آنتـی‌ژن‌های پروتئینی و هضم آنزیمی آنها و ارائه پپتیدهای حاصـله بـه همراه مجموعه سازگاری بافتی اصـلی (MHC) کـلاس I و II بـه گیرنده سلول T (TCR) اظهار شده (شکل ۲–۵۵) صورت می‌گیرد. سلول‌هـای T CD8، کمـپلکس‌هـای پپتیـدی MHC کـلاس I و سلول‌های T CD4، کمـپلکس‌هـای پپتیـدی MHC کـلاس II را شناسایی می‌کنند. حداقل ۲ سیگنال جهت فعال شدن سلول‌های T لازم می‌باشـند. اولـین سـیگنال بـه دنبـال آغـاز عمـل TCR بـا مولکول‌های MHC متصل با پـروتئین ایجـاد مـی‌شـود. در غیـاب سیگنال دوم، سلول‌های T، بدون پاسخ (آنرژیک) خواهند بـود و یـا متحمل آپوپتوز می‌گردند. سیگنال دوم شامل اتصال مولکـول‌هـای کمک تحریکی (CD40، CD80 [بـه عنـوان B7-1 هـم شـناخته شده است] و CD86 [به عنوان B7-2 هم شناخته شده اسـت]) بـر روی سـلول ارائـه دهنـده آنتـی‌ژن (APC) بـه لیگانـدهای خـود (CD40L بـرای CD40، CD28 بـرای CD80 یـا CD86) اسـت. فعال شدن سلول‌های T از طریق یک حلقه پس‌نورد منفـی تنظـیم می‌شود که شامل مولکول دیگـری موسـوم بـه آنتـی‌ژن ۴ همـراه لنفوسیت T (CTLA-4) می‌باشد. در پی تعامـل CD28 بـا CD80 یا CD86، CTLA-4 موجود در سیتوپلاسم به سطح سلول مـی‌آیـد تا در اینجا، به دلیل میل ترکیبـی بیشـتر آن بـا CD80 یـا CD86، CD28 را در رقابت شکست داده یا جابجا کند و فعالیت و تکـثیر



شکل ۲–۵۵. فعال‌سازی سلول T توسط یک سلول ارائه دهنـده آنتـی‌ژن، بـه تعامـل گیرنـده سـلول T توسـط مجموعـه MHC - پپتیـد (پیغـام ۱) و اتصـال مولکول‌هـای کمـک کننـده بـه تحریـک (CD80، CD86) واقـع بـر سـلول دنـدریتی بـه CD28 واقـع بـر سـلول T (پیغـام ۲) نیـاز دارد. تعامـل‌هـای CD40/CD40L و ICAM-1/LFA-1 پیغام‌های فعال‌سازی را تقویـت می‌کنند. در یک پاسـخ ایمنـی طبیعـی، فعال‌سـازی سـلول T را CTLA-4 و PD-1 مشتق از سلول T تنظیم می‌کند کـه بـا میـل ترکیبـی بـیش از CD28، CD80 یا CD86 متصل می‌شود و پیغام‌های مهاری را به هسته سلول T مـی‌فرستد. در همین زمان اتصال PD-1 به وسیله PD-L1 یا PD-L2 نیز تکثیر سلول T را مهار می‌کند.

سلول T را مهار نماید. محققین با استفاده از این ویژگـی CTLA-4، روشی را برای القاء یک پاسخ ایمنی مطلوب علیه سـرطان طراحـی کرده‌اند. یک آنتی‌بادی انسانی شده نوترکیب (ipilimumab) که به CTLA-4 متصل می‌شود، از تعامل آن با CD80/CD86 پیشگیری می‌کند. در نتیجه، حالت فعال سلول‌های T برقرار می‌ماند. پـروتئین - مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول (PD-1) دیگر تنظیم کننـدهٔ منفـی سلول‌های T است. الحاق PD-1 و لیگاندهایش (PD-L1 یـا PD-L2) فعالیت سلول T را مهار می‌کند. مانند CTLA-4، Mab جهت بلوک برهم‌کنش PD-1 و PD-L1 پیشرفت کرده است و اثر فعال‌سازی مداوم سلول T را دارد. مهارکننده‌های نقطه ایستگاهی ایمنی PD-1/PD-L1 و اتصـال Mab بـه CTLA-4 اسـت. در بعضـی از بیماران اینها با پیشرفت سمیت خودایمن مرتبط هستند که با قطـع تداوم درمان با Mab از بین می‌رود.

در تیمـوس، سـلول‌هـای T تشـکیل شـده و مـی‌آموزنـد کـه «خودی» و «غیرخودی» را تمیز دهند؛ آنهایی که با تمایل بالا بـه آنتی‌ژن‌های «خـودی» ارائـه شـده در تیمـوس متصـل مـی‌شـوند دستخوش آپوپتوز (گزینش منفـی) قـرار مـی‌گیرنـد، در حـالی کـه آنهایی که آنتی‌ژن‌های بیگانه را در زمینه MHC خودی تشـخیص می‌دهند، حفظ می‌شوند و تکثیر می‌یابنـد (گـزینش مثبـت) تـا بـه محیط فرستاده شوند (گره‌های لنفی، طحال، بافت لنفوییـد همـراه

مخاط، خون محیطی)، که در آن جا پس از مواجهه با پپتیدهای ارائه شده به وسیله MHC فعال خواهند شد (شکل ۲–۵۵ و ۳–۵۵).

مطالعات بر روی دودمان‌های سلول T موشی نشان داده‌اند که براساس سیتوکین‌های مترشحه پس از فعال شدن، دو زیرمجموعه لنفوسیتT کمک کننده وجود دارد (T_H1 و T_H2). زیرمجموعه T_H1 مشخصاً اینترفرون گاما (IFNγ)، اینترلوکین – ۲ (IL-2) و اینترلوکین ۱۲ (IL-12) را تولید می‌کند و با فعال ساختن ماکروفاژها، سلول‌های T سیتوتوکسیک (CTL) و سلول‌های کشنده ذاتی (NK) باعث القاء ایمنی با واسطه سلول می‌شوند. زیرمجموعه T_H2 با تولید IL-4، IL-5، IL-6و IL-10 (و گاهی IL-13) موجب القا تکثیر و تمایز سلول‌های B به سمت پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی می‌گردد. سلول‌های T_H2 با تولید IL-10 از طریق تنظیم کاهشی (down-regulation) بروز MHC توسط APCها، از تولید سیتوکین‌ها به وسیله T_H1 جلوگیری می‌کنند؛ در مقابل، IFNγ تولید شده به وسیله سلول‌های T_H1 باعث جلوگیری از تکثیر سلول‌های T_H2 می‌شود (شکل ۳–۵۵). اگرچه این دو زیرمجموعه در آزمایشگاه به خوبی شناخته شده‌اند، هنوز ماهیت چالش آنتی‌ژنی که موجب ظهور فنوتیپ T_H1 یا T_H2 می‌شود، کمتر مشخص است. مشخصاً باکتری‌های خارج سلولی باعث ساخت سیتوکین‌های T_H2 می‌شوند که به تولید آنتی‌بادی‌های نوترالیزان یا اوپسونیک می‌انجامد، در حالی که ارگانیسم‌های داخل سلولی (مانند گونه‌های مایکوباکتریوم) موجب تولید سیتوکین‌های T_H1 خواهند شد که موجب فعال شدن سلول‌های اجرایی از قبیل ماکروفاژها می‌گردد.

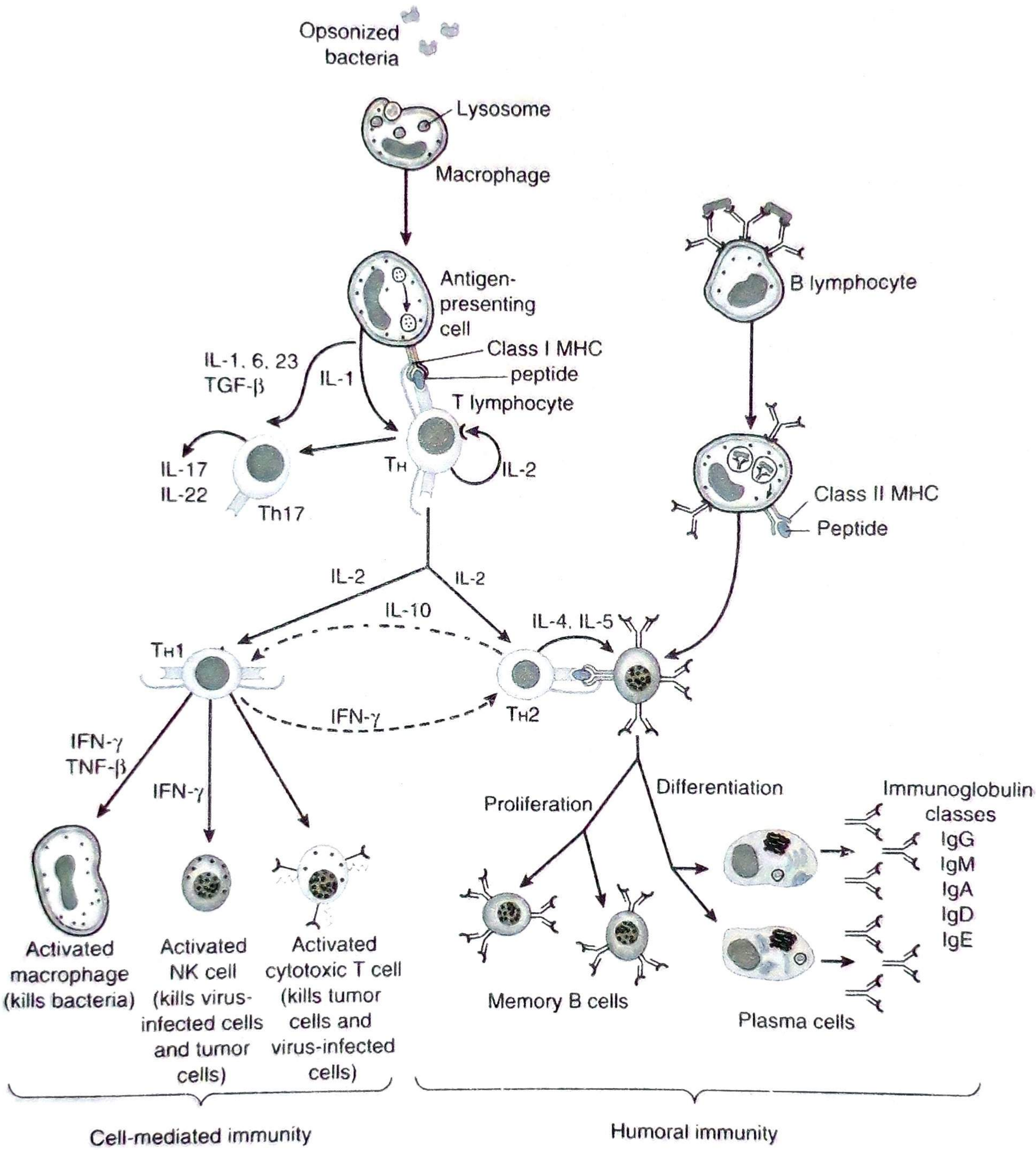
زیرگروه دیگری از سلول‌های TCD4 که IL-17 (T_H17) را ترشح می‌کنند در بکارگیری لکوسیت‌ها در محل پاتوژن‌های قارچی و باکتریایی اهمیت دارند. سلول‌های T_H17 در بیماریزایی بیماری‌های خودایمنی مثل پسوریازیس، بیماری التهابی روده، آرتریت روماتوئید و اسکلروز مولتیپل نقش دارند. در حقیقت، Mabهای جدید در بعضی از این بیماری‌ها IL-17 را با اتصال به خود سیتوکین یا گیرنده‌های آن (قسمت Mab در ادامه را ببینید) خنثی می‌کنند. اخیراً توسط FDA تأیید شده‌اند.

سلول T تنظیم کننده (Treg) گروهی از سلول‌های T CD4هستند که باعث جلوگیری از خودایمنی و آلرژی و نیز حفظ هموستاز و تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی می‌شوند. سلول‌های مذکور، سلول‌های T طبیعی (nTreg) نامیده می‌شوند و مستقیماً از تیموس مشتق می‌شوند در حالی که سلول‌های Treg القا شده (اکتسابی) یا iTreg از سلول‌های T CD4 بافت‌های محیطی مشتق می‌شوند. هر دو گروه سلول‌های Treg مذکور باعث مهار پاسخ‌های ایمنی ضدتومور شده و در رشد و پیشرفت تومور دخیل می‌باشند. اقدامات اخیر در جداکردن سلول‌های مذکور از یکدیگر باعث کشف یک فاکتور نسخه‌برداری به نام هلیوس در سلول‌های nTreg شده که در سلول‌های iTreg وجود ندارد.

سلول‌های T CD8 فعال شده، پپتیدهای پردازش شده درون‌زاد را که به وسیله سلول‌های آلوده به ویروس یا توموری ارائه می‌شوند، تشخیص می‌دهند. این پپتیدها معمولاً قطعات نوناپپتیدی (۹ اسیدآمینه) مشتق از ویروس یا آنتی‌ژن‌های پروتئینی تومور در سیتوپلاسم هستند و بر روی مولکول‌های MHC کلاس I (شکل ۲–۵۵) در شبکه اندوپلاسمیک بارگذاری می‌شوند. در مقابل، مولکول‌های MHC کلاس II، پپتیدهای (معمولاً ۱۲–۱۱ اسیدآمینه‌ای) مشتق از پاتوژن‌های خارج سلولی (اگزوژن) را به سلول‌های T کمک کننده CD4 ارائه می‌کنند. گاهی اوقات، آنتی‌ژن‌های اگزوژن پس از بلعیده شدن توسط APCها، می‌توانند بر روی مولکول‌های MHC کلاس I به سلول‌های CD8 T عرضه شوند. این فرآیند (که «عرضه‌ی متقابل[1]» خوانده می‌شود) شامل جابه‌جایی بازگشتی آنتی‌ژن‌ها از اندوزوم به سیتوزول برای تولید پپتید و پروتئازوم است و تصور می‌شود در تولید پاسخ‌های ایمنی کارآمد برعلیه سلول‌های آلوده شده‌ی میزبان که قادر به تحریک لنفوسیت‌های T نیستند، مفید باشد. سلول‌های CD8 T با فعال شدن خود، موجب مرگ سلول‌های هدف از طریق آنزیم‌های گرانولی لیتیک (گرانزیم‌ها)، پرفورین و مسیرهای آپوپتوز لیگاندی Fas-Fas (Fas-Fas L) می‌گردند.

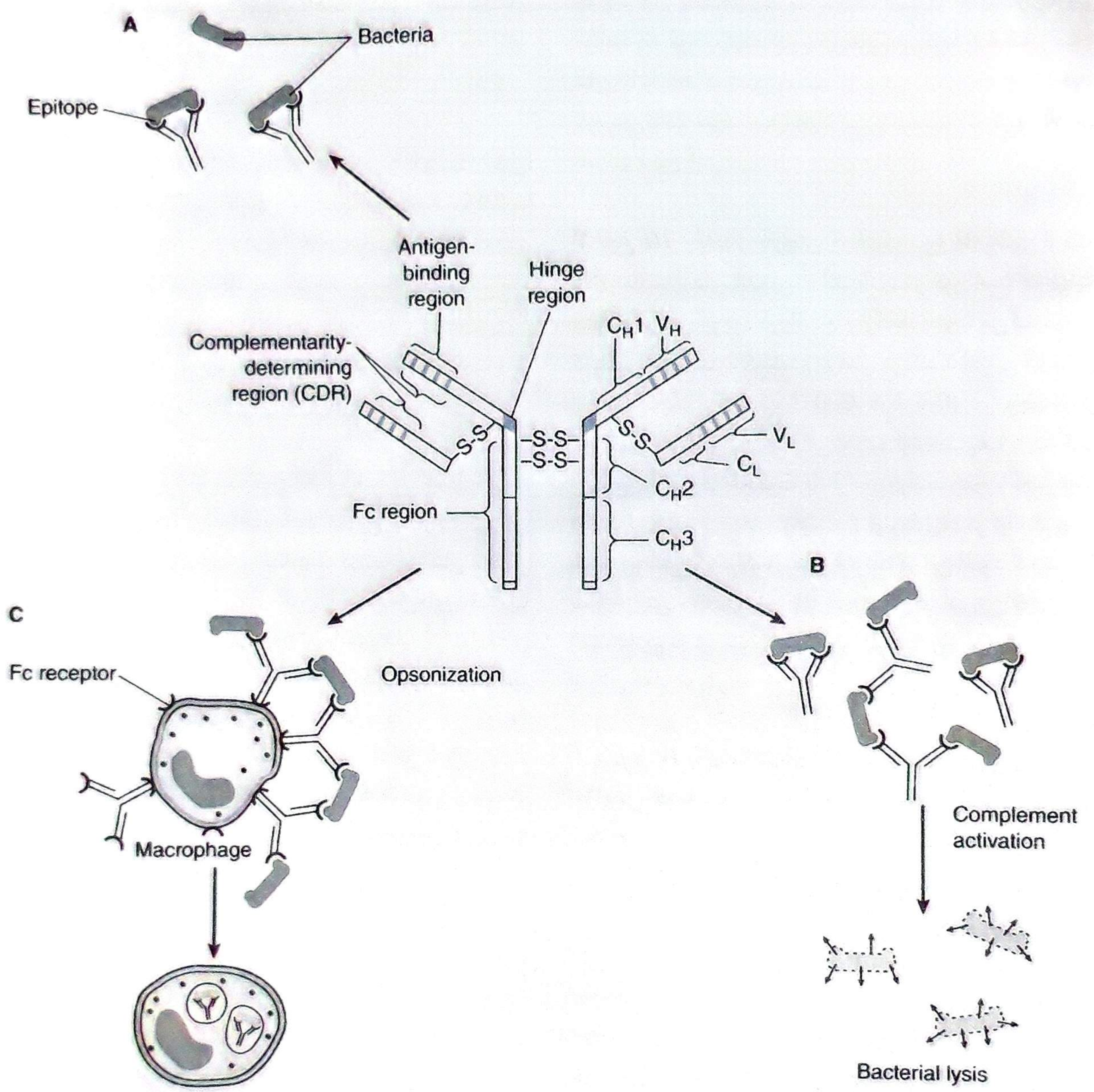
لنفوسیت‌های B در مغز استخوان تحت گزینش قرار می‌گیرند و در آنجا است که دودمان لنفوسیت‌های B واکنش‌گر نسبت به خود حذف می‌گردند، در حالی که دودمان‌های اختصاصی سلول B برای آنتی‌ژن‌های بیگانه حفظ و تکثیر می‌شوند. منشأ اختصاصی بودن آنتی‌ژن‌های سلول‌های T به وسیله‌ی ژنتیک تعیین می‌شود و برخاسته از بازآرایی ژنی *گیرنده‌های سلول T*است؛ در حالی که اختصاصی بودن سلول‌های B برخاسته از بازآرایی ژن *ایمونوگلوبولین* می‌باشد؛ در مورد هر دو نوع سلول، این معیارها پیش از مواجهه با آنتی‌ژن، تعیین می‌گردند. پس از مواجهه با آنتی‌ژن، یک سلول B بالغ به آن متصل شده، آن را آندوسیتوز و پردازش کرده و با ارائه پپتید حاصل از آن (در حالی که به MHC کلاس II متصل شده) به سلول‌های کمک کننده CD4 T، موجب تحریک آنها و تولید IL-4 و IL-5 می‌گردد. این اینترلوکین‌ها باعث تحریک و تمایز سلول‌های B به سمت سلول‌های B حافظه‌ای و پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی می‌شوند. پاسخ آنتی‌بادی اولیه عمدتاً از ایمونوگلوبولین‌های کلاس IgM تشکیل شده است. تحریک آنتی‌ژنی متعاقب، منجر به یک پاسخ «تقویت کننده‌ی»

1. Cross-Presentation



شکل ۳–۵۵. نمایی فرضی از تعاملات سلولی در طی ایجاد پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلولی و هومورال (به متن مراجعه کنید). بخش با واسطه سلولی پاسخ ایمنی مسئول بلع و هضم آنتی‌ژن به وسیله APCs همچون ماکروفاژها است. سلول‌های T_H فعال شده، IL-2 را ترشح می‌کنند که باعث تکثیر و فعال‌سازی CTLs و زیرمجموعه‌های T_H1 و T_H2 می‌گردد. سلول‌های T_H1 نیز با تولید IFNγ و TNFβ مستقیماً موجب فعال گشتن ماکروفاژها و سلول‌های NK می‌شوند. ترشح IL-1، IL-6 و IL-23 یا TGF-β از سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن سبب تحریک سلول‌های T_H17 می‌شود. سلول‌های T_H17 التهابی هستند و IL-17 و IL-22 را ترشح می‌کنند. پاسخ هومورال هنگامی آغاز می‌گردد که لنفوسیت‌های B از طریق ایمونوگلوبولین سطحی خویش به آنتی‌ژن متصل می‌شوند. سپس با تحریک به وسیله IL-4 و IL-5 مشتق از T_H2 تکثیر می‌یابند و به پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی و سلول‌های حافظه‌ای تمایز می‌یابند. سیتوکین‌های تنظیم کننده‌ای چون IFNγ و IL-10 به ترتیب موجب کاهش فعالیت T_H2 و T_H1 می‌شوند (پیکان‌های نقطه‌چین).

شدید همراه با تغییر کلاس (ایزوتیپ) به سمت تولید آنتی‌بادی‌های IgG، IgA و IgE با کارکردهای مؤثر و متنوع خواهد گشت (شکل ۳–۵۵). این آنتی‌بادی‌ها همچنین به دنبال بلوغ میل ترکیبی، به آنتی‌ژن‌ها به گونه‌ای مؤثرتر متصل می‌شوند. با گذشت زمان، این



شکل ۴-۵۵. آنتی‌بادی کارکردهای متعددی دارد. هر آنتی‌بادی نوعاً از دو زنجیره سنگین (H) و دو زنجیره سبک (L) تشکیل شده که دارای مناطق ثابت (C_L , C_H) و متغیر (V_L , V_H) می‌باشند. این مجموعه توسط پل‌های دی‌سولفید در داخل و بین زنجیره‌ها تثبیت می‌گردد. **A**: منطقه تعیین کننده مکمل (CDR) متعلق به بخش متصل شونده به آنتی‌ژن در مولکول آنتی‌بادی، اپی‌توپ آنتی‌ژنی را به صورت «قفل و کلید» شناسایی می‌کند. **B**: مجموعه‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی موجب فعال شدن کمپلمان و تولید فراورده‌هایی از کمپلمان می‌شوند که باکتری‌ها را لیز می‌کنند. **C**: بخش Fc آنتی‌بادی‌ها به گیرنده‌های Fc بر روی فاگوسیت‌ها (نظیر ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها) متصل می‌شود و جذب باکتری‌ها را تسهیل می‌نماید (اپسونیزاسیون).

امر موجب تسریع در حذف ارگانیسم‌ها در عفونت‌های بعدی می‌گردد. آنتی‌بادی‌ها کارکردهای خویش را با عمل به صورت اپسونین‌ها به منظور افزایش فاگوسیتوز و سیتوتوکسیسیته سلولی به انجام می‌رسانند و موجب فعال گشتن کمپلمان در جهت برانگیختن پاسخ التهابی و ایجاد لیز باکتریایی می‌گردند (شکل ۴-۵۵).

پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی

در حالی که پاسخ ایمنی با کارکرد طبیعی می‌تواند به طور موفقیت‌آمیزی باعث خنثی شدن سموم، بی‌اثر گشتن ویروس‌ها، تخریب سلول‌های تغییرشکل یافته و نابودی عوامل بیماریزا شود، پاسخ‌های نامناسب می‌توانند منجر به آسیب گسترده بافتی (افزایش حساسیت) یا واکنش‌پذیری علیه آنتی‌ژن‌های خودی (خودایمنی) شوند. در مقابل، واکنش‌پذیری مختل به اهداف مناسب (نقص

ایمنی) نیز ممکن است روی دهد و باعث نقص مکانیسم‌های دفاعی اصلی گردد.

افزایش حساسیت

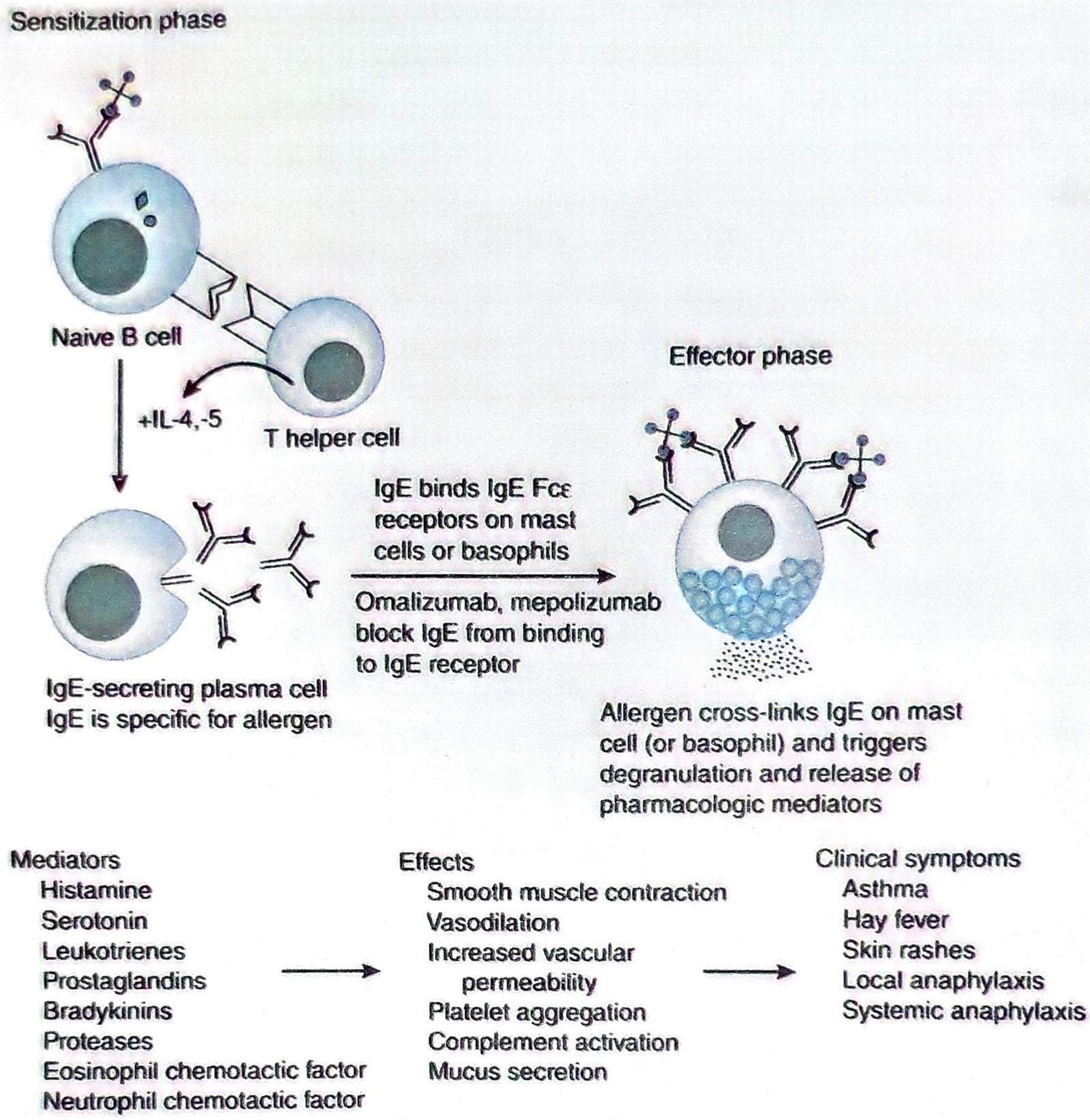
افزایش حساسیت به دو نوع (با واسطه آنتی‌بادی یا با واسطه سلول) طبقه‌بندی می‌شود. سه نوع افزایش حساسیت (انواع I تا III) با واسطه آنتی‌بادی و نوع چهارم (نوع IV) با واسطه سلول است. افزایش حساسیت در دو مرحله روی می‌دهد: مرحله حساسیت‌زایی و مرحله عملیاتی. حساسیت‌زایی در اولین مواجهه با یک آنتی‌ژن روی می‌دهد؛ مرحله عملیاتی شامل خاطره ایمونولوژیک است و در مواجهه بعدی با آنتی‌ژن، منجر به آسیب بافتی می‌شود.

۱. نوع *I* – افزایش حساسیت فوری یا نوع I، با واسطه IgE بوده و علائم این نوع عموماً چند دقیقه بعد از تماس بیمار با آنتی‌ژن اتفاق می‌افتند. این نوع افزایش حساسیت، در نتیجه اتصال متقابل IgE متصل به غشای بازوفیل‌های خون یا ماست‌سل‌های بافت با آنتی‌ژن حاصل می‌شود. این درهم کنش باعث تخلیه گرانول‌های سلولی و آزادسازی موادی (مانند هیستامین، لکوترین‌ها و فاکتور کموتاکتیک ائوزینوفیلی) می‌شود که در افراد مبتلا پدیدآورنده آنافیلاکسی، آسم، تب یونجه یا کهیر هستند (شکل ۵–۵۵). یک واکنش افزایش حساسیت نوع I شدید نظیر آنافیلاکسی سیستمیک (مثلاً به دلیل نیش حشرات، خوردن غذاهای خاص یا آلرژی به دارو) ممکن است به دخالت سریع پزشکی نیاز داشته باشد.

۲. نوع *II* – در نتیجه تشکیل مجموعه‌های آنتی‌ژن – آنتی‌بادی بین آنتی‌ژن بیگانه و ایمونوگلوبولین‌های IgM یا IgG به وجود می‌آید. یک مثال از این نوع افزایش حساسیت، واکنش انتقال خون است که می‌تواند در صورتی که خون به درستی (از نظر آنتی‌ژنی: مترجم) تطابق داده نشده است، روی دهد. آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های غشای سلول قرمز بیگانه ایجاد می‌شوند و به آنها متصل می‌گردند. پیوند موجب فعال گشتن آبشار کمپلمان و تشکیل یک مجموعه حمله غشایی می‌شود که سلول‌های قرمز خون را نابود می‌کند. در بیماری همولیتیک نوزادان، آنتی‌بادی‌های IgG ضد Rh به وسیله یک مادر Rh منفی تولید می‌شوند که با عبور از جفت و اتصال به سلول‌های قرمز خون جنین Rh مثبت، باعث آسیب به آنها می‌شوند. این بیماری می‌تواند در زایمان‌های بعدی با تجویز آنتی‌بادی‌های ضد Rh به مادر در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت نخست پس از زایمان مهار گردد (آنتی‌بادی‌های مهارکننده‌ی ایمنی را در ادامه ببینید). افزایش حساسیت نوع II همچنین می‌تواند ناشی از دارو باشد و (مثلاً) به هنگام تجویز پنی‌سیلین به بیماران آلرژیک روی دهد. در این بیماران، پنی‌سیلین با اتصال به سلول‌های قرمز خون یا سایر بافت‌های میزبان، یک آنتی‌ژن جدید را به وجود می‌آورد که موجب تولید آنتی‌بادی‌هایی می‌گردد که قادر به لیز سلول با واسطه کمپلمان هستند. در برخی شرایط، تجویز دوباره دارو می‌تواند منجر به آنافیلاکسی سیستمیک شود (افزایش حساسیت نوع I).

۳. نوع *III* – واکنش افزایش حساسیت نوع III ناشی از سطح بالای مجموعه‌های آنتی‌ژن – آنتی‌بادی در خون است که نهایتاً بر غشاهای پایه‌ی موجود در بافت‌ها و رگ‌ها رسوب می‌کنند. رسوب کمپلکس‌های ایمنی، کمپلمان را فعال می‌کند تا اجزایی با خواص آنافیلاتوکسیک و کموتاکتیک (C_4a، C_3a، C_5a) را به وجود می‌آورد که تراوایی عروقی را افزایش می‌دهند و نوتروفیل‌ها را به محل رسوب کمپلکس‌ها (مجموعه‌ها) فرا می‌خوانند. رسوب مجموعه‌ها و فعالیت لیزکننده آنزیم‌های رهاشده از نوتروفیل‌ها می‌توانند موجب بثورات پوستی، گلومرولونفریت و آرتریت در این افراد گردند. اگر بیمار افزایش حساسیت نوع III نسبت به یک آنتی‌ژن خاص داشته باشد، علایم بالینی معمولاً در عرض ۳ تا ۴ روز بعد از تماس با آنتی‌ژن ظاهر می‌شوند.

۴. نوع *IV* – برخلاف افزایش حساسیت نوع I و II و III، **افزایش حساسیت نوع تأخیری (DTH)** به واسطه سلول است، و پاسخ‌ها خود را ۳–۲ روز پس از قرارگرفتن در معرض آنتی‌ژن حساسیت‌زا نشان می‌دهند. افزایش حساسیت نوع تأخیری، توسط سلول‌های TH_1 (مرتبط با DTH) اختصاصی برای آنتی‌ژن ایجاد می‌شود و القاکننده یک پاسخ التهابی موضعی است که باعث آسیب گسترده بافتی می‌شود که با ورود سلول‌های التهابی *غیراختصاصی* برای آنتی‌ژن، به ویژه ماکروفاژها مشخص می‌گردد. این سلول‌ها تحت تأثیر سیتوکین‌های تولید شده به وسیله T_H1 فراخوانده می‌شوند (شکل ۶–۵۵)، که موجب کموتاکسی منوسیت‌ها و نوتروفیل‌های در گردش، میلوپوئز و فعال شدن ماکروفاژها می‌گردند. این ماکروفاژهای فعال شده، مسئول اصلی آسیب بافتی ناشی از افزایش حساسیت نوع تأخیری هستند. اگرچه عمدتاً پاسخ‌های افزایش حساسیت نوع تأخیری زیان‌بار در نظر گرفته می‌شوند، آنها در از بین بردن عفونت‌های ایجاد شده به وسیله عوامل بیماریزای داخل سلولی همانند *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* و گونه‌های *لیشمانیا* بسیار مؤثر هستند. تظاهرات بافتی DTH، شامل **توبرکولین و افزایش حساسیت‌های تماسی** است. مواجهه با سل با استفاده از یک تست پوستی DTH تعیین می‌شود. اگر پاسخ مثبت باشد، قرمزی و سفتی ناشی از تجمع ماکروفاژها و سلول‌های T DTH (T_{DTH}) در محل تزریق توبرکولین مشاهده می‌گردد. **پیچک سمی** شایع‌ترین عامل افزایش حساسیت تماسی



شکل ۵–۵۵. مکانیسم افزایش حساسیت نوع I. نخستین بار پس از قرارگرفتن در معرض آنتی‌ژن (**فاز حساس‌سازی**)، IgE به وسیله پلاسماسل‌های تمایزیافته از سلول‌های B اختصاصی مربوط به آلرژن تولید می‌شود (نشان داده نشده است). IgE مترشحه به گیرنده‌های اختصاصی IgE ‏(FCεR) بر روی بازوفیل‌های خونی و ماست‌سل‌های بافتی متصل می‌گردد. با قرارگرفتن مجدد در معرض آلرژن، IgEهای متصل شده به غشا به طور متقابل به یکدیگر می‌پیوندند (**مرحلهٔ عملیاتی**). این پیوستگی موجب دگرانولاسیون گرانول‌های سیتوپلاسمی و آزادسازی میانجی‌هایی می‌شود که منجر به گشادی عروق، انقباض عضله صاف و افزایش تراوایی عروقی می‌گردند. این تأثیرات باعث ایجاد نشانه‌های بالینی مشخص کننده افزایش حساسیت نوع I می‌شوند. اما لیزوماب از اتصال IgE به گیرنده‌های IgE روی ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها جلوگیری کرده و از دگرانولاسیون جلوگیری می‌کند.

است که در آن، پنتادکاکاتکول (یک ترکیب چربی‌دوست در پیچک سمی) بافت سلولی را تغییر می‌دهد و یک پاسخ سلول T DTH را بر می‌انگیزد.

خودایمنی

بیماری‌های خودایمنی هنگامی به وجود می‌آیند که بدن یک پاسخ ایمنی علیه خود نشان می‌دهد که این ناشی از عدم تشخیص بافت‌ها و سلول‌های «خودی» از آنتی‌ژن‌های بیگانه «غیرخودی» یا از دست دادن تحمل نسبت به خود است. این پدیده حاصل فعال گشتن لنفوسیت‌های T و B خودواکنشی[1] است که پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول یا هومورال را علیه آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد می‌کنند. پیامدهای این واکنش‌ها به وجودآورنده انواع متعددی از بیماری خودایمن هستند. بیماری‌های خودایمنی به علت ژنتیک MHC، شرایط محیطی، عوامل عفونی و اختلال عملکرد تنظیم ایمنی، به شدت پیچیده هستند. نمونه‌هایی از بیماری‌های خودایمن عبارتند از آرتریت روماتویید، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، اسکلروز مولتیپل (MS) و دیابت وابسته به انسولین (دیابت نوع I). در

1. self-reactive

آرتریت روماتویید، آنتی‌بادی‌های IgM (عوامل روماتویید) تولید می‌شوند که با بخش Fc از IgG واکنش می‌دهند تا مجموعه‌های ایمنی به وجود آورند که با فعال ساختن آبشار کمپلمان، باعث التهاب مزمن مفاصل و کلیه‌ها می‌گردند. در لوپوس اریتماتوی سیستمیک، آنتی‌بادی‌هایی علیه DNA، سلول‌های قرمز خون، هیستون‌ها، پلاکت‌ها و دیگر اجزای سلولی ساخته می‌شوند. در اسکلروز مولتیپل (MS) و دیابت نوع ۱، حمله‌ی خودایمنی با واسطه سلول، به ترتیب، موجب تخریب سلول‌های عصبی احاطه شده با میلین و سلول‌های بتای جزایر لوزالمعده می‌گردد که انسولین تولید می‌کنند. در دیابت نوع I، سلول‌های T_{DTH} فعال شده CD_4^+ که به جزایر لانگرهانس ارتشاح می‌یابند و پپتیدهای سلول β جزایر خودی را تشخیص می‌دهند، احتمالاً با تولید سیتوکین‌هایی موجب تحریک ماکروفاژها برای تولید آنزیم‌های لیزکننده و تخریب سلول‌های β جزیره‌ای می‌شوند. همچنین اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های سلول β جزیره‌ای می‌شوند. همچنین اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های سلول β جزیره‌ای ساخته می‌شوند، اما نقش قابل توجهی، در پیدایش بیماری ندارند.

بیماری‌های نقص ایمنی

بیماری‌های نقص ایمنی، حاصل ناهنجاری‌هایی در دستگاه ایمنی هستند؛ پیامدهای این ناهنجاری‌ها، افزایش استعداد نسبت به عفونت‌ها و طولانی شدن و تشدید بیماری خواهند بود. منشأ این بیماری‌ها یا مادرزادی است یا برخاسته از عوامل خارجی مانند عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی یا دارودرمانی. افراد مبتلا در اغلب موارد در برابر عفونت‌های ایجاد شده توسط ارگانیسم‌های فرصت‌طلب با قدرت بیماریزایی پایین (برای سایر افراد با ایمنی سالم) تسلیم می‌شوند. نمونه‌هایی از بیماری‌های نقص ایمنی مادرزادی عبارتند از آگاماگلوبولینمی وابسته به X، سندرم دی‌جورج[1] و بیماری نقص ایمنی ترکیبی شدید (SCID) که ناشی از کمبود آدنوزین دآمیناز (ADA) است.

آگاماگلوبولینمی وابسته به X یک بیماری افراد مذکر است که با عدم بلوغ لنفوسیت‌های B نابالغ به سمت پلاسماسل‌های بالغ تولیدکننده آنتی‌بادی مشخص می‌شود. این افراد مستعد به عفونت‌های باکتریایی عودکننده هستند، اگرچه توانایی پاسخ ایمنی با واسطه سلول در برابر ویروس‌ها و قارچ‌ها در آنها حفظ شده است. سندرم دی‌جورج در نتیجه عدم تکامل تیموس به وجود می‌آید، که منجر به کاهش پاسخ سلول‌های T (T_{DTH}, CTL) می‌گردد، در حالی که پاسخ هومورال دست‌نخورده می‌ماند (اما دیگر از کمک سلول T بی‌بهره است).

آنزیم ADA به طور طبیعی مهارکننده‌ی تجمع دئوکسی ATP (ماده‌ای سمی) در سلول‌ها است. دئوکسی ATP به خصوص برای لنفوسیت‌ها سمی بوده و منجر به مرگ سلول‌های B و T می‌شود. در نتیجه، نبود این آنزیم منجر به SCID می‌شود. این بیماری را می‌توان با انفوزیون آنزیم خالص شده (**پگادماز**[2] که از گاو به دست می‌آید) و انتقال لنفوسیت‌های تغییریافته از نظر ژن ADA، با موفقیت درمان نمود.

ایدز، نمایانگر مثال کلاسیک بیماری نقص ایمنی ایجادشده به وسیله عوامل خارجی (و در این مورد ویروس نقص ایمنی آدمی [HIV]) است. این ویروس تمایل بسیاری به سمت سلول‌های کمک کننده CD_4^+ دارد؛ به دنبال از بین رفتن این سلول‌ها، بیماران به عفونت‌های فرصت‌طلب و بدخیمی‌ها مستعد می‌شوند. (این عارضه حاصل عدم توانایی سلول‌های T کمک کننده در جهت حفظ پاسخ لنفوسیت سیتوتوکسیک است). همچنین در ایدز، تعادل بین سلول‌های T_H1 و T_H2 برهم می‌خورد و نسبت آنها و عملکردشان به سمت T_H2 جابجا می‌شود. این امر موجب از بین رفتن فعالیت لنفوسیتT سیتوتوکسیک و نابودی ازدیاد حساسیت تأخیری می‌شود و همزمان هیپرگاماگلوبولینمی حادث می‌گردد.

داروهای سرکوب کننده ایمنی

تأثیر داروهای تضعیف کننده ایمنی در کاهش دادن رخداد و اثرات مخرب پاسخ‌های ایمنی تشدیدیافته یا نامناسب بسیار مفید است. متأسفانه، این داروها همچنین دارای توان ایجاد بیماری و افزایش خطر عفونت و بدخیمی هستند.

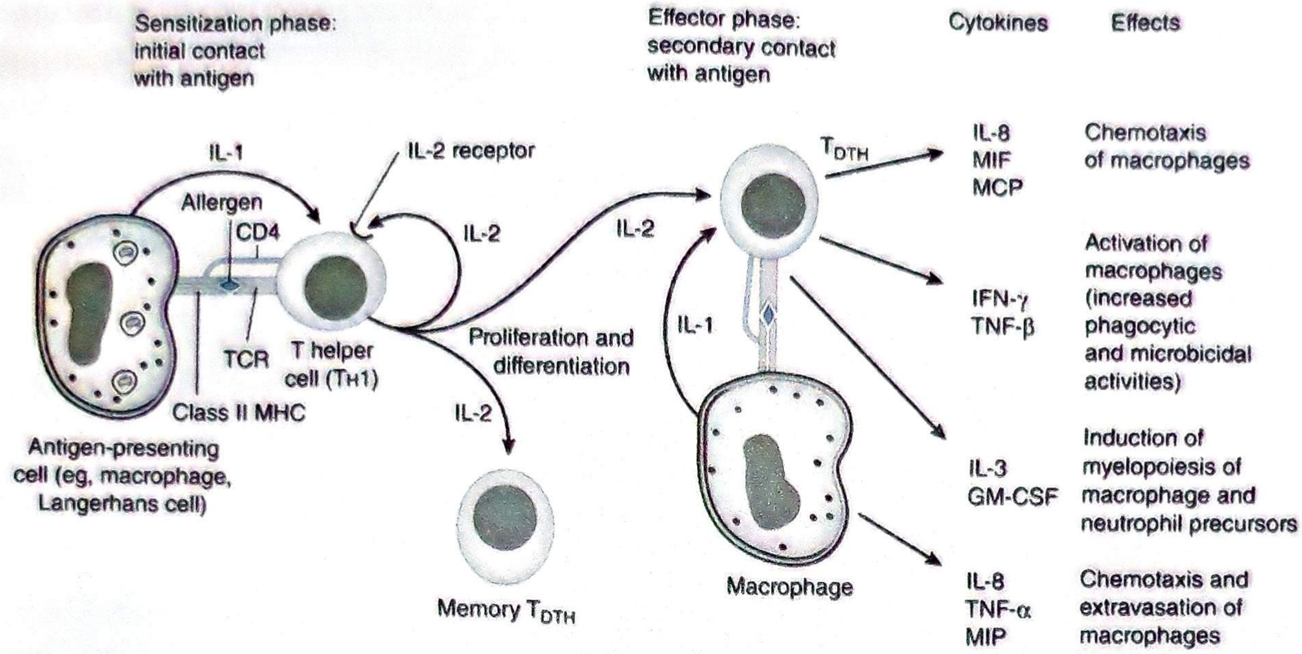
گلوکوکورتیکوئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها (کورتیکواستروئیدها) اولین گروه از داروهای هورمونی بودند که مشخص گردید واجد خصوصیات لنفولیتیک می‌باشند. مصرف هر گلوکوکورتیکوئیدی، اندازه و محتوای لنفوئید غدد لنفاوی و طحال را کاهش می‌دهد، اگر چه اساساً هیچ تأثیر سمی روی سلول‌های بنیادی در حال تکثیر میلوئید یا اریتروئید در مغز استخوان ندارد.

تصور می‌شود گلوکوکورتیکوئیدها در چرخه سلولی سلول‌های لنفوئید فعال شده اختلال ایجاد می‌کنند . مکانیسم عمل آنها در فصل ۳۹ بیان شده است. گلوکوکورتیکوئیدها نسبت به برخی زیرمجموعه‌های سلول‌های T، کاملاً سیتوتوکسیک هستند، اما اثرات ایمونولوژیک آنها احتمالاً ناشی از توانایی تعدیل عملکردهای سلولی می‌باشد تا سیتوتوکسیسیته (سمیت سلولی) مستقیم. گرچه

1. DiGeorge

2. pegademase



شکل ۶-۵۵. مکانیسم افزایش حساسیت نوع DTH)IV). در مرحله **حساس شدن**، آلرژن‌های پردازش یافته (مانند سم پیچک) در همراهی با کلاس MHC II، به وسیله سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن (APC) به سلول‌های $CD4^+$ T_H1 عرضه می‌شوند. سلول‌های T گیرنده‌های IL-2 را بیان کرده و تحریک می‌گردند تا پس از تکثیر و تمایز به سلول‌های خاطره‌ای T_{DTH} مبدل شوند. تماس ثانویه با آنتی‌ژن باعث آغاز **مرحله عملیاتی** می‌شود، که در آن سلول‌های T_{DTH} خاطره‌دار سیتوکین‌هایی را آزاد می‌کنند که ماکروفاژها و نوتروفیل‌های التهابی غیراختصاصی را جلب و فعال می‌کنند. این سلول‌ها با افزایش فعالیت‌های فاگوسیتی و نابودکننده میکروب‌ها و آزادسازی مقادیر فراوانی از آنزیم‌های لیزکننده موجب آسیب شدید بافتی می‌شوند.

ایمنی سلولی بیش از ایمنی هومورال تحت تأثیر قرار می‌گیرد، پاسخ اولیه آنتی‌بادی ممکن است کاهش یافته و با مصرف مداوم، پاسخ‌های آنتی‌بادی سابقاً ایجاد شده، نیز کاهش می‌یابند. علاوه بر این، مصرف مداوم کورتیکواستروئید، سرعت نسبی کاتابولیسم IgG (گروه اصلی از ایمونوگلوبولین‌های آنتی‌بادی) را افزایش داده، لذا غلظت مؤثر آنتی‌بادی‌های اختصاصی را کاهش می‌دهد. مثلاً، ازدیاد حساسیت تماسی ناشی از سلول‌های T_{DTH} معمولاً به واسطه درمان کورتیکواستروئیدی از میان می‌رود.

گلوکوکورتیکوئیدها در انواع گوناگونی از وضعیت‌ها به کار می‌روند (جدول ۱-۵۵ را ببینید). تصور می‌شود که خواص سرکوب کننده ایمنی و ضدالتهاب استروئیدها مسئول آثار مفید آنها در بیماری‌هایی نظیر پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک و آرتریت روماتوئید می‌باشند. گلوکوکورتیکوئیدها واکنش‌های آلرژیک را تعدیل می‌کنند و در درمان بیماری‌هایی مثل آسم و یا به عنوان پیش‌دارو برای داروهای دیگر (مانند فرآورده‌های خونی، شیمی‌درمانی) که ممکن است موجب پاسخ‌های ایمنی نامطلوب شوند، مفید می‌باشند. گلوکوکورتیکوئیدها، اولین خط درمان سرکوب‌کننده ایمنی (با نتایج متنوع) برای گیرندگان اعضای توپر و سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک می‌باشند. سمیت درمان درازمدت با گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند شدید باشد و در فصل ۳۹ بحث شده است.

مهارکننده‌های کلسینورین

سیکلوسپورین

سیکلوسپورین[1] (سیکلوسپورین A، CSA) یک داروی تضعیف کننده ایمنی است که کارآیی مؤثری در پیوند اعضاء انسان، در درمان سندرم پیوند علیه میزبان(GVH)[2] پس از پیوند مغز استخوان و در درمان برخی اختلالات خودایمن خاص، نشان داده است. این دارو یک آنتی‌بیوتیک پپتیدی است که ظاهراً در یک مرحله زودرس از تمایز سلول‌های T ناشی از تداخل آنتی‌ژن و گیرنده، عمل می‌کند و موجب مهار فعالیت آنها می‌شود. سیکلوسپورین به سیکلوفیلین متصل می‌شود که عضوی از یک گروه پروتئین‌های داخل سلولی به نام ایمونوفیلین‌ها می‌باشد. سیکلوسپورین و سیکلوفیلین مجموعه‌ای را تشکیل می‌دهند که یک فسفاتاز سیتوپلاسمی به نام کلسی‌نورین را مهار می‌کند که برای فعال شدن یک فاکتور نسخه‌برداری اختصاصی برای سلول T

1. cyclosporine
2. graft-versus-host disease

جدول ۱-۵۵. کاربردهای بالینی داروهای سرکوب کننده ایمنی

مورد مصرف	داروهای مورد استفاده	پاسخ
بیماری‌های خودایمن		
پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک (ITP)	پردنیزون[۱]، وین کریستین، گاه سیکلوفسفامید، مرکاپتوپورین یا آزاتیوپرین؛ گاماگلوبولین با دوز بالا، خارج کردن عناصر ایمنی پلاسما یا تعویض پلاسما	معمولاً خوب
کم‌خونی همولیتیک خودایمن	پردنیزون[۱]، سیکلوفسفامید، کلرامبوسیل، مرکاپتوپورین، آزاتیوپرین، گلبولین با دوز بالا	معمولاً خوب
گلومرولونفریت حاد	پردنیزون[۱]، مرکاپتوپورین، سیکلوفسفامید	معمولاً خوب
آنتی‌بادی‌های اکتسابی فاکتور XIII	سیکلوفسفامید به علاوه فاکتور XIII	معمولاً خوب
اختلالات بافتی خودفعال (Auto immune diseases)[۲]	پردنیزون، سیکلوفسفامید، متوترکسات، اینترفرون α و β، آزاتیوپرین، سیکلوسپورین، اینفلیکسیماب، آدالیموماب، اتانرسپت	اغلب خوب، متغیر
بیماری ایزوایمون		
کم‌خونی همولیتیک نوزاد	ایمونوگلوبولین Rho (D)	عالی
پیوند عنصر		
کلیه	سیکلوسپورین، آزاتیوپرین، پردنیزون، ALG، OKT3، تاکرولیموس، بازیلیکسیماب[۳]، داکلی‌زوماب[۳]، سیرولیموس	بسیار خوب
قلب	سیکلوسپورین، آزاتیوپرین، پردنیزون، ALG، OKT3، تاکرولیموس، بازیلیکسیماب[۳]، داکلی‌زوماب[۳]، سیرولیموس	خوب
کبد	سیکلوسپورین، پردنیزون، آزاتیوپرین، تاکرولیموس، سیرولیموس	نسبتاً خوب
مغز استخوان	سیکلوسپورین، سیکلوفسفامید، پردنیزون، متوترکسات، ALG	خوب
مهار تکثیر سلولی		
استنت‌های کرونری	سیرولیموس (استنت impregnated)	خوب
دژنرسانس ماکولا با تشکیل عروق جدید	رانیبیزوماب (Labled) بواسیزوماب (off labled)	نسبتاً خوب

۱) داروی انتخابی

۲) مشتمل بر لوپوس اریتماتوی سیستمیک، آرتریت روماتوئید، اسکلرودرمی، درماتومیوزیت، اختلال بافتی مخلوط، اسکلروز متعدد، گرانولوماتوز وگنر، هپاتیت فعال مزمن، نفروز لیپوئید، بیماری التهابی روده.

۳) بازیلیکسیماب و داکلی‌زوماب فقط برای پیوند کلیه تأیید شده‌اند.

لازم است. این فاکتور نسخه‌برداری (NF-AT) در ساخت اینترلوکین‌ها (مانند IL-2) توسط سلول‌های T فعال شده دخالت دارد. بررسی‌های آزمایشگاهی اخیر نشان داده‌اند که سیکلوسپورین، نسخه‌برداری ژنی IL-2، IL-3 ، IFNγ و سایر عوامل تولیدشونده توسط سلول‌های T تحریک شده با آنتی‌ژن را مهار می‌کند، اما تأثیر این عوامل بر روی سلول‌های T اولیه یا واکنش آنها با آنتی‌ژن را مهار نمی‌نماید.

سیکلوسپورین ممکن است به صورت خوراکی یا وریدی داده شود. این دارو به دنبال تجویز خوراکی به آهستگی و به طور ناکامل (۵۰-۲۰٪) جذب می‌شود. دارو پس از جذب عمدتاً توسط سیستم آنزیم P450 3A در کبد متابولیزه می‌شود و لذا تداخلات دارویی متعددی دارد. بر همین اساس، میزان فراهم‌زیستی در هر بیمار به میزان زیادی متفاوت است تا حدی که این دارو نیازمند تنظیم دوز دریافتی مخصوص هر بیمار براساس سطوح خونی مرحله‌ی پایدار و طیف‌های درمانی مطلوب دارو می‌باشد. امروزه محلول چشمی سیکلوسپورین برای سندرم خشکی چشمی شدید و نیز بیماری «پیوند علیه میزبان» (GVH) در چشم در دسترس می‌باشد. محققین در حال ارزیابی سیکلوسپورین استنشاقی برای پیوند ریه هستند.

سمیت‌ها متعدد هستند، از جمله سمیت کلیوی، افزایش فشارخون، افزایش قند خون، اختلال عملکرد کبدی، هایپرکالمی، تغییر وضعیت ذهنی، تشنج و هیرسوتیسم، سمیت مغز استخوان بسیار مختصر می‌باشد. با وجودی که افزایشی در میزان بروز لنفوم و سرطان‌های دیگر (سارکوم کاپوزی، سرطان پوست) در دریافت‌کنندگان پیوند تحت درمان با سیکلوسپورین دیده شده است، داروهای دیگر سرکوب‌کننده ایمنی نیز می‌توانند بیماران را مستعد سرطان سازند. برخی شواهد نشان می‌دهند که مکانیسم این تأثیر سیکلوسپورین توسط القای TGF-β اعمال می‌شود که تهاجم به تومور و متاستاز را افزایش می‌دهد.

سیکلوسپورین به تنهایی یا در ترکیب با دیگر مهارکننده‌های ایمنی (به ویژه گلوکوکورتیکوئیدها) به کار می‌رود. این دارو به تنهایی برای مهار ایمنی در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه، لوزالمعده و کبد (از جسد) با موفقیت به کار رفته است و اثبات شده که در پیوند قلب نیز بسیار کارآمد است. سیکلوسپورین در ترکیب با متوترکسات، یک رژیم استاندارد برای پیشگیری از بیماری پیوند علیه میزبان در دریافت‌کنندگان سلول‌های بنیادین آلوژنیک می‌باشد. همچنین سیکلوسپورین در انواع متنوعی از اختلالات خودایمن، از جمله اوویت، آرتریت روماتویید، پسوریازیس و آسم مؤثر است. ترکیب این دارو با داروهای جدیدتر، فوائد قابل توجهی را در شرایط بالینی و آزمایشگاهی که سرکوب ایمنی کارآمد و با سمیت کم مورد نیاز است، نشان می‌دهد. ترکیبات جدیدتر سیکلوسپورین که روی کار آمده‌اند، قابلیت پذیرش بیمار را بهبود (قرص‌های کوچک‌تر و با طعم بهتر) و فراهمی‌زیستی را افزایش داده‌اند.

تاکرولیموس

تاکرولیموس (FK 506)[1] یک آنتی‌بیوتیک ماکرولید سرکوب کننده ایمنی است که توسط *Streptomyces tsukubaensis* تولید می‌شود. از لحاظ شیمیایی ارتباطی با سیکلوسپورین ندارد، اما مکانیسم عمل آنها مشابه می‌باشد. هر دو دارو به ایزومرازهای پپتیدیل - پرولیل سیتوپلاسمی (که در همه بافت‌ها فراوان می‌باشند) متصل می‌شوند. سیکلوسپورین به سیکلوفین و تاکرولیموس به پروتئین ایمونوفیلین متصل شونده به FK (FKBP) اتصال می‌یابد. هر دو کمپلکس، کلسی‌نورین[2] را مهار می‌کنند که برای فعال شدن یک عامل نسخه‌برداری اختصاصی سلول T (NF-AT) ضروری می‌باشد.

تاکرولیموس از لحاظ وزنی، ۱۰۰-۱۰ بار نسبت به سیکلوسپورین، در مهار پاسخ‌های ایمنی، قوی‌تر می‌باشد. تاکرولیموس در همان اندیکاسیون‌های سیکلوسپورین و بخصوص در پیوند اعضا و سلول بنیادی کاربرد دارد. تحقیقاتی که در چندین مرکز آمریکایی و اروپایی انجام پذیرفتند، حاکی از آن هستند که تأثیرات این دو دارو در زمینه بقای پیوند و بیمار یکسان می‌باشند. ثابت شده که تاکرولیموس، درمانی کارآمد برای جلوگیری از پس‌زدن پیوند اعضای توپر در بیماران، حتی پس از شکست درمان استاندارد پس‌زدن پیوند (شامل آنتی‌بادی‌های ضدسلول T)، می‌باشد. در حال حاضر، تاکرولیموس یک داروی پیشگیرانه استاندارد (معمولاً در ترکیب با متوترکسات یا میکوفنولات موفتیل) برای بیماری پیوند علیه میزبان (GVH) می‌باشد.

دارو را می‌توان به طور خوراکی یا داخل وریدی مصرف نمود. نیمه عمر شکل داخل وریدی حدود ۹ تا ۱۲ ساعت بوده و (همانند سیکلوسپورین) دارو عمدتاً توسط آنزیم P450 در کبد متابولیزه می‌شود و پتانسیل تداخلات دارویی وجود دارد. دوز دارو براساس حداقل سطوح خونی آن در وضعیت پایدار تعیین می‌گردد. آثار سمی آن مشابه سیکلوسپورین بوده و شامل سمیت کلیوی، سمیت عصبی، هیپرگلیسمی، هیپرتانسیون، هیپرکالمی، و شکایات گوارشی می‌باشند.

به علت تأثیرگذاری تاکرولیموس سیستمیک در برخی از بیماری‌های پوستی، امروزه یک فرآورده موضعی از آن موجود است. در حال حاضر پماد تاکرولیموس در درمان درماتیت آتوپیک و پسوریازیس به کار می‌رود.

مهارکننده‌های پیام تکثیر[3]

گروه جدیدی از داروهای سرکوب‌کننده‌ی ایمنی به نام مهارکننده‌های پیام تکثیر (PSI)، شامل **سیرولیموس** (راپامایسین) و مشتق آن، اورولیموس[4] می‌باشند. مکانیسم اثر PSIها با مهارکننده‌های کلسینورین متفاوت است. PSIها با اتصال به پروتئین ۱۲ متصل شونده با ایمونوفیلین FK506 در گردش خون محیطی باعث تشکیل کمپلکس فعالی می‌شوند که هدف مولکولی راپامایسین (mTOR) را مهار می‌کند. mTOR یک جزء اصلی از مسیر پیچیده‌ی پیام‌رسانی داخل سلولی دخیل در فرآیندهای سلولی نظیر رشد و تکثیر سلول‌ها، رگ‌زایی و متابولیسم است. لذا مهار mTOR در نهایت می‌تواند به مهار تکثیر سلول‌های T ناشی از اینترلوکین بینجامد. اورلیموس و سیرولیموس، هر دو می‌توانند تکثیر سلول‌های B و ساخت ایمونوگلوبولین‌ها را نیز مهار کنند.

1. tacrolimus
2. clacineurin

3. Proliferation signal inhibitors
4. Everolimus

سیرولیموس تنها به صورت یک داروی خوراکی در دسترس است. نیمه‌عمر سیرولیموس در حدود ۶۰ ساعت و نیمه عمر اورولیموس در حدود ۴۳ ساعت است. هر دو دارو به سرعت جذب می‌شوند و حذف آنها مشابه حذف سیکلوسپورین و تاکرولیموس است (هر دو، سوبسترای سیتوکروم P450 3A و گلیکوپروتئین P هستند). لذا تداخلات دارویی مهم ممکن است روی دهند. به عنوان مثال، مصرف همزمان با سیکلوسپورین می‌تواند سطح پلاسمایی سیرولیموس و اورولیموس را تا حدی که سطوح داروها نیاز به نظارت داشته باشد، افزایش دهد. طیف دوز هدف این داروها متغیر بوده و به کاربرد بالینی آنها بستگی دارد.

سیرولیموس به تنهایی یا در ترکیب با دیگر مهارکننده‌های ایمنی (کورتیکواستروئیدها، سیکلوسپورین، تاکرولیموس و میکوفنولات موفتیل) برای پیشگیری از رد پیوندهای آلوگرافت اعضای توپر با موفقیت به کار رفته است. سیرولیموس به عنوان پیشگیری و درمان، در بیماری مقاوم به استرویید پیوند علیه میزبان (GVH) حاد و مزمن در دریافت‌کنندگان پیوند سلول بنیادین خونساز به کار رفته است. سیرولیموس موضعی در برخی اختلالات پوستی و به همراه سیکلوسپورین در درمان یوئورتینیت به کار می‌رود. به تازگی مطالعات نشان داده که استنت‌های کرونری آغشته به سیرولیموس، عود تنگی و دیگر وقایع قلبی نامطلوب را در بیماران دارای بیماری عروق کرونری (به علت اثرات ضدتکثیری دارو) کاهش می‌دهد. اورولیموس یک داروی جدیدتر است که در گیرنده‌های پیوند عضو توپر، کارایی بالینی مشابه سیرولیموس دارد؛ محققان در حال بررسی آن به عنوان یک داروی درمانی دیگر برای درمان آسیب عروقی مزمن ناشی از پیوند آلوگرافت قلبی می‌باشند.

سمیت‌های PSIها عبارتند از سرکوب شدید مغز استخوان (به ویژه ترومبوسیتوپنی)، سمیت کبدی، اسهال، هیپرتری‌گلیسریدمی، پنومونی و سردرد. از آنجایی که سمیت کلیوی یکی از نگرانی‌های اصلی در پی تجویز مهارکننده‌های کلسینورین می‌باشد و چون سمیت کلیوی در مورد PSIها شیوع کمتری دارد، تمایل به استفاده‌ی زودرس بیشتر از این داروها (PSI) وجود دارد. با این حال، تجویز بیشتر این داروها (به ویژه همراه با تاکرولیموس) برای پیشگیری از بیماری پیوند علیه میزبان در رژیم‌های مربوط به پیوند سلول‌های بنیادین، میزان بروز سندرم همولیتیک - اورمیک را افزایش می‌دهد.

Tofacitinib (Xeljans) آنزیم‌های JAK را مهار می‌کند. این آنزیم‌ها خونسازی و عملکرد سلول ایمنی در پاسخ به سیتوکین یا پیام‌رسانی فاکتور رشد را تحریک می‌نمایند. Tofacitinib، سلول‌های NK در گردش خون، ایمونوگلوبولین‌های سرمی و پروتئین واکنشی - C را کاهش می‌دهد. این دارو در درمان بالغین مبتلا به RA متوسط تا شدید تأیید شده است. این دارو هشدار black-box از نظر عفونت‌های جدی و بدخیمی‌ها مشابه Mabهای ضد -TNF α دارد (که در ادامه بحث شده است).

میکوفنولات موفتیل

میکوفنولات موفتیل(MMF)[1] یک مشتق نیمه‌صناعی اسیدمیکوفنولیک است که از کپک *پنی‌سیلیوم گلوکوس*[2] استخراج می‌شود. این ماده در محیط آزمایشگاه، پاسخ‌های لنفوسیت T و B، شامل پاسخ‌های میتوژن و مخلوط لنفوسیتی را احتمالاً با مهار ساخت de novo پورین‌ها، مهار می‌کند. MMF به اسیدمیکوفنولیک (بخش فعال سرکوب‌گر ایمنی) هیدرولیز می‌شود. این ماده برای افزایش فراهمی زیستی به شکل MMF سنتز و تجویز می‌شود.

میکوفنولات موفتیل هم به صورت خوراکی و هم به صورت وریدی موجود است. شکل خوراکی به سرعت به اسید میکوفنلیک متابولیزه می‌شود، اما نه توسط سیستم سیتوکروم P4503A. با این حال بازهم چندین تداخل دارویی ممکن است رخ دهند. در نتیجه سطوح پلاسمایی دارو به طور متناوب تحت نظر قرار می‌گیرند.

این دارو در بیماران تحت پیوند اعضای توپر جهت درمان پس‌زنی مقاوم پیوند مورد استفاده قرار گرفته و در ترکیب با پردنیزون (به عنوان جانشینی جهت سیکلوسپورین یا تاکرولیموس در بیمارانی که این داروها را تحمل نکردند) مصرف شده است. ویژگی‌های ضدتکثیری، آن را داروی خط اول برای جلوگیری یا کاهش آسیب عروقی مزمن در پذیرندگان پیوند قلبی آلوگرافت ساخته است. میکوفنولات موفتیل به عنوان پیشگیری و نیز درمان بیماری پیوند علیه میزبان (GVH) در بیماران تحت پیوند سلول بنیادی هماتوپویتیک (حاد و مزمن) به کار می‌رود. موارد کاربرد سرکوب کننده ایمنی جدیدتر برای این دارو شامل نفریت لوپوسی، آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده (IBD) و برخی از بیماری‌های پوستی می‌باشند.

سمیت‌ها عبارتند از اختلالات گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکمی)، سردرد، افزایش فشارخون، و سرکوب برگشت‌پذیر مغز استخوان (عمدتاً نوتروپنی).

تالیدومید

تالیدومید که یک داروی خواب‌آور خوراکی است در دهه ۱۹۶۰ به دلیل اثرات تراتوژنیک شدید آن به هنگام مصرف در طی حاملگی از بازار جمع‌آوری شد. با این وجود، این دارو فعالیت‌های قابل توجه تعدیل کننده ایمنی دارد و در حال حاضر به طور فعال برای بیش از

1. mycophenolate mofetil
2. penicillium glaucus

۴۰ وضعیت متفاوت استفاده می‌شود و یا تحت آزمون‌های بالینی است. تالیدومید موجب مهار آنژیوژنز می‌گردد و ضدالتهاب و تعدیل‌کننده ایمنی می‌باشد. این دارو TNF-α را مهار می‌کند، فاگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها را کاهش می‌دهد. تولید IL-10 را افزایش می‌دهد، اظهار مولکول‌های اتصالی را تغییر می‌دهد و از طریق تعامل با سلول‌های T ایمنی سلولی را بهبود می‌بخشد. اعمال پیچیده تالیدومید همچنان که استفاده بالینی آن تکامل پیدا می‌کند مورد مطالعه قرار می‌گیرد.

تالیدومید در حال حاضر جهت درمان میلوم متعدد به عنوان تشخیص ابتدایی و همچنین بیماری راجعه مقاوم به کار می‌رود. بیماران عموماً ظرف ۳-۲ ماه پس از شروع درمان نشانه‌هایی از پاسخ را نشان می‌دهند و میزان‌های پاسخ در حد ۷۰-۲۰٪ بوده‌اند. به هنگام ترکیب با دگزامتازون، میزان‌های پاسخ در میلوم در بعضی از مطالعات ۹۰٪ یا بیشتر بوده‌اند. بسیاری از بیماران پاسخ‌های طولانی تا ۱۸-۱۲ ماه در بیماری‌های مقاوم و حتی طولانی‌تر در بیمارانی که در هنگام تشخیص، تحت درمان قرار گرفتند، دارند. موفقیت تالیدومید در میلوما موجب کارآزمایی‌های بالینی متعددی در بیماری‌های دیگر از قبیل سندرم میلودیسپلاستیک، AML و بیماری پیوند علیه میزبان (GVH) و همچنین تومورهای توپری نظیر سرطان کولون، کارسینوم سلول کلیوی، ملانوم و سرطان پروستات (همگی با نتایج متنوع تا به امروز) گردید. تالیدومید برای سال‌ها در درمان برخی تظاهرات جذام به کار رفته و اخیراً در ایالات متحده جهت درمان اریتما ندوزوم لپروزوم، مجدداً معرفی شده است. همچنین این دارو در درمان تظاهرات پوستی لوپوس اریتماتوز مفید می‌باشد.

پروفایل عوارض جانبی تالیدومید گسترده است. مهم‌ترین سمیت آن تراتوژنز می‌باشد. به علت این عارضه جانبی، تجویز و مصرف تالیدومید به طور دقیقی توسط سازنده کنترل می‌شود. سایر عوارض جانبی تالیدومید عبارتند از: نوروپاتی محیطی، یبوست، راش، خستگی، هیپوتیروئیدی و افزایش خطر ترومبوز ورید عمقی. ترومبوز، به ویژه در جمعیت بدخیمی‌های خونی آن قدر شایع هست که اغلب بیماران به هنگام شروع درمان تالیدومید بر روی یک نوع ضدانعقاد گذاشته می‌شوند.

با توجه به پروفایل سمیت جدی تالیدومید، تلاش‌های قابل توجهی برای تولید آنالوگ‌های آن شده است. مشتقات تنظیم‌کننده-ی ایمنی تالیدومید، **IMiD** خوانده می‌شوند. بعضی IMiDها، در تنظیم سایتوکین‌ها و اثر روی تکثیر سلول T خیلی قوی‌تر از تالیدومید هستند. **لنالیدومید**، یک IMiD خوراکی است که در مطالعات آزمایشگاهی و نیز روی حیوانات، فعالیت مشابهی (اما با سمیت کمتر، به خصوص تراتوژنیسیتی) را در مقایسه با تالیدومید نشان داده است. این دارو توسط FDA پس از اثبات کارآیی آن (در کارآزمایی‌ها) در درمان سندرم میلودیسپلاستیک (همراه با حذف کروموزوم 5q31) تأیید شد. مطالعات بالینی که از لنالیدومید برای درمان میلوم متعدد استفاده کردند، کارآیی مشابهی را نشان دادند. لذا این دارو برای مصرف در میلوم اولیه و نیز عودکننده / مقاوم تأیید شده است. Pomalidomide (در اصل CC-4047 خوانده می‌شد) جدیدترین IMiD خوراکی است که به تأیید FDA می‌رسد. این دارو نیز همانند دیگر IMiDها، تعداد بسیار زیادی مکانیسم عمل دارد، شامل فعالیت رگ‌زایی، مهار TNF-α، تحریک آپوپتوز و فعالیت سلول T سیتوتوکسیک. بیشتر کارآزمایی‌های بالینی انجام شده با پومالیدومید، بیماران دارای میلوم متعدد عود کننده/ مقاوم را هدف قرار داده‌اند، FDA این دارو را برای این مورد استفاده در سال ۲۰۱۳ تأیید کرد. هر دو داروی لنالیدومید و پومالیدومید دارای پروفایل عوارض جانبی مشابه با تالیدومید هستند.

داروهای سیتوتوکسیک

آزاتیوپرین

آزاتیوپرین[1] یک پیش‌داروی مرکاپتوپورین است و همانند آن به عنوان یک آنتی‌متابولیت عمل می‌کند (فصل ۵۴). اگرچه عمل آن احتمالاً با تبدیل به مرکاپتوپورین و دیگر متابولیت‌ها انجام می‌گیرد، جهت سرکوب ایمنی در انسان، استفاده وسیع‌تری نسبت به مرکاپتوپورین داشته است. این داروها نماینده انواع اولیه از گروه آنتی‌متابولیت داروهای سرکوب‌کننده ایمنی سیتوتوکسیک می‌باشند و به نظر می‌رسد بسیاری داروهای دیگر که سلول‌های در حال تکثیر را می‌کشند، در حد مشابهی نسبت به پاسخ ایمنی عمل می‌نمایند.

آزاتیوپرین به خوبی از دستگاه گوارش جذب می‌شود و عمدتاً به مرکاپتوپورین متابولیزه می‌شود. گزانتین اکسیداز، اکثر ماده فعال را قبل از دفع در ادرار، به ۶- تیواوریک اسید تجزیه می‌کند. همچنین پس از مصرف آزاتیوپرین، مقادیر کمی از داروی تغییرنیافته و مرکاپتوپورین توسط کلیه دفع می‌شوند و در بیماران فاقد کلیه یا دچار آنوری، سمیت ممکن است به دو برابر افزایش یابد. از آنجا که بخش زیادی از غیرفعال‌سازی دارو بستگی به گزانتین اکسیداز دارد، بیمارانی که آلوپورینول نیز مصرف می‌نمایند (فصل ۳۶ و ۵۵ را ملاحظه کنید) تا هیپراوریسمی را کنترل کنند، بایستی دوز آزاتیوپرین را به یک چهارم تا یک سوم دوز معمول کاهش دهند تا از سمیت بیش از حد پیشگیری شود.

سرکوب سیستم ایمنی توسط آزاتیوپرین و مرکاپتوپورین، ظاهراً ناشی از ایجاد اختلال در متابولیسم اسید نوکلئیک پورینی در مراحل لازم برای موج تکثیر سلول لنفوئید، متعاقب تحریک

1. azathioprine

آنتی‌ژنی می‌باشد. بنابراین، آنالوگ‌های پورین داروهای سیتوتوکسیک می‌باشند که سلول‌های لنفوئید تحریک شده را نابود می‌کنند. اگرچه ادامه ساخت RNA پیامبر برای حفظ ساخت آنتی‌بادی توسط پلاسماسل‌ها لازم است، ظاهراً این آنالوگ‌ها در سلول‌های در حال تکثیر، تأثیر کمتری روی این فرایند (نسبت به تأثیر روی ساخت اسید نوکلئیک) دارند. ایمنی سلولی و همچنین پاسخ‌های آنتی‌بادی سرمی اولیه و ثانویه را می‌توان توسط این داروهای سیتوتوکسیک مهار نمود.

ظاهراً آزاتیوپرین و مرکاپتوپورین ارزش مشخصی در حفظ آلوگرافت‌های کلیوی دارند و ممکن است در پیوند سایر بافت‌ها نیز ارزشمند باشند. این آنتی‌متابولیت‌ها در معالجه گلومرولونفریت حاد، جزء کلیوی از لوپوس اریتماتوی سیستمیک و بعضی از موارد آرتریت روماتوئید، بیماری کرون و مالتیپل اسکلروزیس (MS) نیز تا حدودی با موفقیت همراه بوده‌اند. این دارو گاهی در پورپورای ترمبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک با واسطه آنتی‌بادی و مقاوم به پردنیزون و آنمی‌های همولیتیک خودایمن به کار رفته است.

سمیت اصلی آزاتیوپرین و مرکاپتوپورین، سرکوب مغز استخوان است که معمولاً به صورت لکوپنی ظاهر شده، هر چند کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی ممکن است روی دهد. بثورات پوستی، تب، تهوع و استفراغ و گاهی اوقات اسهال ایجاد می‌شود، به طوری که علایم گوارشی عمدتاً در دوزهای بیشتر مشاهده می‌شود. اختلال عملکرد کبدی، که به صورت غلظت بسیار زیاد آلکالن فسفاتاز در سرم و زردی خفیف نمایان می‌شود، گاهی اوقات ایجاد می‌گردد به ویژه در بیمارانی که از قبل دچار اختلال عملکرد کبدی باشند.

سیکلوفسفامید[1]

داروی آلکیله کننده سیکلوفسفامید یکی از قوی‌ترین داروهای سرکوب‌کننده ایمنی موجود است. سیکلوفسفامید سلول‌های لنفوئید در حال تکثیر را نابود می‌کند (فصل ۵۴ را ببینید)، اما ظاهراً برخی از سلول‌های در حال استراحت را نیز آلکیله می‌کند. مشاهده شده که دوزهای بسیار زیاد (مثلاً بیش از ۱۲۰mg/kg داخل وریدی در عرض چند روز) ممکن است در صورت تجویز همزمان (یا اندکی پس از) یک آنتی‌ژن جدید، ظاهراً، تحملی اختصاصی نسبت به آنتی‌ژن القا کند. در دوزهای کمتر، جهت اختلالات خودایمن (از جمله لوپوس اریتماتوی سیستمیک)، و در بیماران دارای آنتی‌بادی‌های اکتسابی فاکتور XIII و سندرم‌های خون‌ریزی‌دهنده، در کم‌خونی همولیتیک خودایمن، در آپلازی خالص گلبول‌های قرمز ناشی از آنتی‌بادی، و در بیماران مبتلا به گرانولوماتوز وگنر بسیار مؤثر بوده است.

درمان با دوزهای بالای سیکلوفسفامید با خطر قابل توجه پان‌سیتوپنی همراه است و بنابراین عموماً با عمل‌های نجات‌بخش پیوند سلول بنیادی همراه می‌گردد. اگرچه به نظر می‌رسد، سیکلوفسفامید موجب القای تحمل در پیوند مغز استخوان یا سلول‌های ایمنی شود، مصرف آن از ایجاد متعاقب سندرم پیوند علیه میزبان (GVH) پیشگیری نمی‌کند؛ این سندرم ممکن است در صورت سازگاری بافتی ضعیف اهداکننده پیوند (با وجود سرکوب شدید ایمنی توسط دوزهای بالای سیکلوفسفامید)، خطرناک یا کشنده باشد. این دارو ممکن است سیستیت هموراژیک نیز ایجاد کند که می‌توان با **مسنا**[2] از آن پیشگیری و یا آن را درمان کرد. عوارض جانبی دیگر سیکلوفسفامید عبارتند از: تهوع، استفراغ، سمیت قلبی و اختلالات الکترولیتی.

مهارکننده‌های سنتز پیریمیدین

لفلونومید[3] یک پیش‌داروی مهارکننده ساخت پیریمیدین است. تری‌فلونومید[4]؛ متابولیت فعال اصلی لفلونومید است. این دو، آنزیم میتوکندریایی دی‌هیدرواوروتات دهیدروژناز[5] (که در سنتز پیریمیدین دخیل است) را مهار می‌کنند که در نهایت منجر به کاهش فعال شدن لنفوسیت‌ها می‌گردد. این داروها علاوه بر ویژگی‌های تنظیم کننده‌ی ایمنی، دارای فعالیت ضدالتهابی نیز هستند.

این دارو از راه خوراکی مؤثر بوده و نیمه عمر متابولیت فعال آن به چندین هفته می‌رسد. لذا این دارو باید با یک دوز بارگذاری آغاز گردد، اما پس از رسیدن به غلظت سرمی پایدار می‌تواند به صورت یکبار در روز مصرف شود. در حال حاضر، مصرف آن تنها در آرتریت روماتوئید تأیید شده است، اگرچه مطالعاتی در مورد ترکیب لفلونومید با میکوفنولات موفتیل جهت انواعی از بیماری‌های پوستی خودایمنی و التهابی و نیز برای حفظ آلوگرافت‌ها در پیوندهای اعضای توپر در دست انجام هستند. ظاهراً، لفلونومید (طبق مطالعات روی موش) دارای خاصیت ضدویروسی نیز می‌باشد. سمیت‌های آن عبارتند از افزایش آنزیم‌های کبدی و تا حدودی خطر آسیب کبدی و اختلال کلیوی، بیماران دارای بیماری شدید کبدی نباید از لفلونومید استفاده کنند. این دارو تراتوژنیک بوده و در حاملگی، منع مصرف دارد. موارد معدودی از عوارض قلبی - عروقی (آنژین، تاکیکاردی) گزارش شده‌اند.

---

1. cyclophosphamide
2. Mesna
3. leflunomide
4. Triflunomide
5. Dihydroorotate dehydrogenase

تری‌فلونومید برای درمان مالتیپل اسکلروزیس (MS) عود و فروکش کننده[1] توسط FDA تأیید شده است. مکانیسم دقیق فعالیت آن در درمان مالتیپل اسکلروزیس (MS) (اگرچه تنظیم‌کنندگی ایمنی است) نامشخص است. پیشنهاد شده که دارو، تعداد لنفوسیت‌های فعال شده در سیستم اعصاب مرکزی را کاهش می‌دهد. مصرف دارو به صورت تک‌دوز روزانه است که برخلاف لفلونومید، نیازمند دوز بارگذاری نیست. پروفایل عوارض جانبی تری‌فلونومید مشابه با لفلونومید است و در حاملگی و بیماری کبدی شدید منع مصرف دارد. میزان بروز نوتروپنی در بیماران مصرف کننده‌ی دارو ۱۵٪ است و ۱۰٪ بیماران دچار کاهش تعداد پلاکت‌ها می‌شوند.

هیدروکسی کلروکین

هیدروکسی‌کلروکین یک داروی ضدمالاریا با ویژگی‌های مهارکننده ایمنی است. محققین معتقدند که این دارو با افزایش دادن pH ساختمان‌های لیزوزوم و آندوزوم، فرآوری آنتی‌ژن در داخل سلول و بارگذاری پپتیدها بر روی مولکول‌های MHC کلاس II را مهار می‌کند و در نتیجه فعالیت سلول‌های T را کاهش می‌دهد.

با توجه به این اثرات مهارکننده ایمنی، هیدروکسی‌کلروکین در درمان برخی اختلالات خودایمن (از جمله آرتریت روماتویید و SLE – فصل ۳۶) به کار رفته است. به علاوه، این دارو در درمان و پیشگیری از بیماری پیوند علیه میزبان (GVH) بعد از پیوند سلول بنیادین آلوژنیک مؤثر بوده است.

سایر داروهای سیتوتوکسیک

سایر داروهای سیتوتوکسیک، شامل **وین‌کریستین**، **متوترکسات**، و **سیتارابین** (فصل ۵۴) خصوصیات سرکوب کننده ایمنی دارند. متوترکسات به طور وسیعی در آرتریت روماتوئید (فصل ۳۶) و بیماری پیوند علیه میزبان مصرف شده است. گرچه می‌توان از سایر داروها جهت سرکوب سیستم ایمنی استفاده کرد، مصرف آنها به اندازه آنتاگونیست‌های پورین، گسترده نبوده و موارد مصرف جهت سرکوب ایمنی، کمتر مشخص می‌باشد. استفاده از متوترکسات (که می‌تواند به صورت خوراکی تجویز شود) ظاهراً در بیماران دچار واکنش‌های ایدیوسنکرازی در برابر آنتاگونیست‌های پورین، منطقی است. آنتی‌بیوتیک داکتینومایسین نیز با موفقیت نسبی در زمان پس‌زدن قریب‌الوقوع پیوند کلیه مورد استفاده قرار گرفته است. ظاهراً وین‌کریستین در پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک مقاوم به پردنیزون کاملاً مفید می‌باشد. نشان داده شده که آلکالوئید وینکای مرتبط به این دارو، **وین‌بلاستین**، از دگرانوله شدن ماست‌سل‌ها (در محیط آزمایشگاهی) به واسطه اتصال به واحدهای میکروتوبول‌های درون سلول، پیشگیری می‌نماید و از آزادسازی هیستامین و سایر ترکیبات مؤثر بر روی عروق جلوگیری می‌کند.

پنتوستاتین یک مهارکننده آدنوزین آمیناز است که عمدتاً به عنوان یک داروی ضدنئوپلاسم در بدخیمی‌های لنفاوی به کار می‌رود و یک لنفوپنی شدید را ایجاد می‌کند. امروزه این دارو برای بیماری پیوند علیه میزبان (GVH) مقاوم به استروئید، بعد از پیوند سلول بنیادین آلوژنیک و نیز در رژیم‌های آماده‌سازی قبل از پیوند به منظور مهار شدید ایمنی و پیشگیری از رد پیوند آلوگرافت به کار می‌رود.

ترکیبات با عملکردهای گوناگون

سه داروی تنظیم کننده‌ی ایمنی که توسط FDA تأیید شده‌اند به طور انحصاری در درمان اسکلروزیس مالتیپل عود و فروکش‌کننده به کار می‌رود.

دی‌متیل فومارات (DMF) استر متیله شده‌ی فوماریک اسید است. مکانیسم دقیق عملکرد آن نامعلوم است، اما ظاهراً مسیر نسخه‌برداری مرتبط با فاکتور هسته‌ای (مشتق از اریتروئید) NFR-2)-like-2) را فعال می‌کند. فعال شدن مسیر NFR-2 منجر به کاهش استرس اکسیداتیوی که منجر به میلین‌زدایی می‌شود، می‌گردد. به علاوه به نظر می‌رسد به حفاظت از نورون‌ها در مقابل التهاب نیز کمک کند. DMF به طور خوراکی مصرف می‌شود. ممکن است لنفوپنی قابل توجه در مصرف آن اتفاق افتد و در نتیجه شمارش منظم اهدای خون باید تحت نظارت باشد و در صورت وجود عفونت فعال، دارو قطع می‌شود. در آغاز درمان، گرگرفتگی شایع می‌باشد و معمولاً با گذشت زمان بهبود می‌یابد. دیگر عوارض جانبی کمتر شایع عبارتند از: تهوع، درد شکمی، اسهال، افزایش آنزیم‌های کبدی و ائوزینوفیلی.

گلاتیرامر استات(GA)[2] مخلوطی از پلی‌پپتیدهای صناعی و چهار آمینواسید (L – گلوتامیک اسید، L – آلانین، L – لیزین و L – تیروزین) در یک نسبت مولی ثابت است. مکانیسم تنظیم ایمنی آن در مولتیپل اسکلروزیس، مشخص نیست. مطالعات پیشنهاد می‌کنند که GA با تحریک و فعال‌سازی سلول‌های T که به CNS مهاجرت می‌کنند، پاسخ ایمنی به میلین را دست‌خوش تنظیم کاهشی می‌کند. این دارو به صورت تزریق زیرجلدی (نه داخل وریدی) در مقادیر و برنامه‌های متنوع تجویز می‌شود. سمیت‌های آن عبارتند از ازدیاد حساسیت پوستی و ندرتاً آتروفی چربی و نکروز پوستی در محل تزریق. دیگر عوارض جانبی شامل

1. Relapsing-remitting

2. Glatiramer acetat

گرگرفتگی، درد قفسه سینه، تنگی نفس، تنگ‌شدگی گلو و تپش قلب است که معمولاً تمامی آنها خفیف و خودمحدودشونده هستند.

فینگولیمد هیدروکلراید(FH)[1] یک تنظیم کننده‌ی گیرنده‌ی اسفنگوزین - ۱ فسفات (S1P) است که به صورت خوراکی فعال می‌باشد. S1P از متابولیت قارچی میریوسین[2] مشتق شده است. گیرنده‌ی S1P (نوع ۱) آزادسازی لنفوسیت‌ها از گره‌های لنفاوی و تیموس را کنترل می‌کند. FH به فینگولیمد فسفات که در ادامه به گیرنده‌ی S1P متصل شده و در نهایت منجر به کاهش تعداد لنفوسیت‌های در حال گردش در محیط و CNS می‌شود، متابولیزه می‌گردد. گیرنده‌های S1P بر روی نورون‌ها نیز بیان می‌شوند، به این ترتیب FH می‌تواند علاوه بر منجر شدن به لنفوپنی، که فعالیت بیماری را در مالتیپل اسکلروزیس تغییر می‌دهد، دژنراسیون عصبی، گلیوز و مکانیسم‌های درون‌زاد تعمیر را نیز تحت اثر قرار دهد. FH می‌تواند باعث سمیت‌های خطرناک قلبی، شامل برادی‌کاردی، طولانی شدن فاصله QT و دیگر اختلالات بشود. با توجه به این عوارض بالقوه، این دارو نیاز به نظارت قلبی تا ۶ ماه پس از اولین دوز دریافت شده دارد. FH در بیماران دارای مشکلات از پیش موجود مثل بلوک قلبی تیپ II یا III، QT_c طولانی شده، انفارکتوس میوکارد اخیر یا نارسایی قلبی، دارای منع مصرف است. عوارض جانبی کمتر شایع، شامل ادم ماکولار، افزایش آنزیم‌های کبدی، سردرد، اسهال و سرفه می‌باشد. این دارو عمدتاً توسط سیستم سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود؛ لذا در صورت مصرف ترکیبی با دیگر داروهایی که به این شیوه متابولیزه می‌شوند، باید احتیاط شود.

آنتی‌بادی‌های مهارکننده ایمنی

ابداع فن‌آوری «هیبریدوما» توسط Milstein و Kohler در سال ۱۹۷۵ موجب تحول شگرفی در زمینه‌ی آنتی‌بادی‌ها شد و تا حد زیادی، میزان خلوص و اختصاصی بودن آنتی‌بادی‌ها به کار رفته در بالین و در تست‌های تشخیصی (در آزمایشگاه) را افزایش داد. هیبریدوماها سلول‌های B هستند که به سلول‌های پلاسماسیتوم نامیرا متصل شده‌اند. این سلول‌های پلاسماسیتوم، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی برای یک آنتی‌ژن هدف را ترشح می‌کنند. امروزه در کارخانه‌های دارویی برای تولید مقادیر تشخیصی و بالینی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، از امکانات کشت هیبریدوما در مقیاس وسیع استفاده می‌شود.

به تازگی از بیولوژی مولکولی برای تولید آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی استفاده شده است. کتابخانه‌های ترکیبی cDNAهای کدکننده زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین که بر روی باکتریوفاژها بیان می‌شوند، علیه آنتی‌ژن‌های خالص شده، غربال می‌گردند. محصول این فرایند، یک قطعه از آنتی‌بادی است که برای آنتی‌ژن موردنظر، اختصاصی بوده و میل ترکیبی بالایی دارد. این روش برای تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای ویروس‌ها (مانند HIV)، پروتئین‌های باکتریایی، آنتی‌ژن‌های توموری و حتی سیتوکین‌ها به کار رفته است. چندین آنتی‌بادی که به این روش ساخته شده‌اند، برای مصرف در انسان مجوز FDA گرفته‌اند.

در روش‌های دیگر مهندسی ژنتیک، انواع «انسانی» شده و کایمریک آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی موش، به منظور کاهش به عنوان آنتی‌ژن و افزایش نیمه عمر آنتی‌بادی در بیمار، تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌های موشی که از این راه به دست آمده و به انسان بیمار تزریق شده‌اند، تولید آنتی‌بادی‌های ضدموش (HAMA) را القا می‌کنند، که پروتئین‌های اولیه موشی را به سرعت محو می‌گردانند. انسانی کردن، شامل جایگزینی عمده‌ی آنتی‌بادی موشی با نواحی متناظر انسانی است در حالی که تنها ناحیه‌ی متغیر (که اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشد)، دست نخورده باقی می‌ماند. آنتی‌بادی‌های کایمریک موشی - انسانی، ویژگی‌های مشابهی دارند، اما قسمت‌های موشی آنها جایگزین شده است. در حال حاضر، برطبق قرارداد نام‌گذاری این ترکیبات مهندسی شده، پسوند "umab" یا "zumab" برای آنتی‌بادی‌های انسانی شده و "imab" یا "ximab" برای فرآورده‌های کایمریک به کار می‌روند. این روش‌ها در کاستن یا جلوگیری از تولید HAMA برای بسیاری از آنتی‌بادی‌هایی که در ادامه بحث می‌شوند، موفق بوده‌اند.

آنتی‌بادی‌های ضدلنفوسیت و ضدتیموسیت و مولکول‌های کایمریک

بیش از صدسال پیش، آنتی سرم‌هایی علیه لنفوسیت‌ها، به طور پراکنده تهیه شد. با آغاز دوره انجام پیوندهای آلوگرافت اعضاء انسان، گلوبولین ضدلنفوسیت (ALG) هترولوگ به عنوان یک انتخاب درمانی حقیقی، اهمیت تازه‌ای پیدا کرد. ALG و گلوبولین ضدتیموسیت (ATG)، امروزه در بسیاری از مراکز پزشکی، به خصوص در برنامه‌های پیوند عضو، مورد استفاده بالینی می‌باشند. آنتی‌سرم معمولاً به طریقه ایمن‌سازی اسب‌ها، گوسفندان یا خرگوش‌ها با سلول‌های لنفوئید انسان فراهم می‌گردد.

ALG عمدتاً بر روی لنفوسیت‌های محیطی کوچک با طول عمر زیاد که بین خون و لنف گردش می‌نمایند، اثر می‌کند. با مصرف مداوم، لنفوسیت‌های T"وابسته به تیموس" موجود در فولیکول‌های لنفوئید نیز از میان می‌روند، چرا که آنها به طور طبیعی در ذخایر در حال گردش شرکت دارند. در نتیجه تخریب یا غیرفعال شدن سلول‌های T ، یک اختلال افزایش حساسیت

1. Fingolimod hydrochloride
2. Myriocin

تأخیری و ایمنی سلولی ایجاد می‌شود، اما تشکیل آنتی‌بادی هومورال تقریباً دست نخورده می‌ماند. ALG و ATG جهت سرکوب کردن اجزای اصلی خاصی (مانند سلول‌های T) سیستم ایمنی سودمند هستند و در مدیریت پیوند عضو توپر و مغز استخوان نقش واضحی را ایفا می‌نمایند.

آنتی‌بادی‌های منوکلونال جهت‌گیری شده علیه پروتئین‌های خاصی در سطح سلول، مثل CD2، CD3، CD25 و اینتگرین‌های گوناگون، به صورت بسیار انتخابی‌تری بر عملکرد زیرمجموعه سلول T تأثیر می‌کنند. میزان اختصاصی بودن بالای این آنتی‌بادی‌ها، موجب بهبود انتخابی بودن شده، سمیت درمان را کاهش می‌دهد و سیر بیماری را در چندین بیماری خودایمنی متفاوت تغییر می‌دهد.

در مدیریت پیوندها، از ALG و آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی می‌توان برای القای سرکوب ایمنی، درمان مراحل اولیه رد پیوند و موارد رد پیوند مقاوم به استروئید استفاده کرد. موفقیت‌هایی در استفاده از ALG و ATG به علاوه سیکلوسپورین برای آماده‌سازی دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان حاصل شده است. در این روش، فرد دریافت کننده تحت درمان با دوزهای بالای ALG یا ATG به مدت ۱۰-۷ روز پیش از انجام پیوند سلول‌های مغز استخوان از گیرنده قرار می‌گیرد. به نظر می‌رسد، ALG موجب تخریب سلول‌های T در بافت مغز استخوان دهنده می‌شود و احتمال بروز سندرم شدید پیوند علیه میزبان (GVH) کاهش می‌یابد.

عوارض جانبی ALG، اکثراً مربوط به تزریق یک پروتئین بیگانه می‌باشند. درد و اریتم موضعی غالباً در محل تزریق ایجاد می‌شوند (واکنش نوع III افزایش حساسیت). چون مکانیسم آنتی‌بادی هومورال در گیرنده فعال باقی می‌ماند، آنتی‌بادی‌های واکنش‌دهنده و رسوب‌دهنده در پوست می‌توانند علیه ALG بیگانه ساخته شوند. واکنش‌های مشابهی در مورد آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی با منشأ موشی روی می‌دهند، که ناشی از آزادشدن سیتوکین‌ها توسط سلول‌های T و منوسیت‌ها می‌باشند.

واکنش‌های آنافیلاکتیک و بیماری سرم، نسبت به ALG و آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی موشی مشاهده شده و معمولاً با ظهور آنها، توقف درمان الزامی است. مجموعه‌های حاصل از آنتی‌بادی‌های میزبان و ALG اسب ممکن است در گلومرول‌های کلیه قرار گرفته و رسوب کنند، و منجر به آسیب کلیوی شوند.

ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IGIV)

یک رهیافت کاملاً متفاوت به تعدیل ایمنی، مصرف داخل وریدی ایمونوگلوبولین چندودمانی انسانی است. این نوع ایمونوگلوبولین (معمولاً IgG) از هزاران انسان سالم به دست آمده است و هیچ آنتی‌ژن منفرد اختصاصی برای «آنتی‌بادی درمانی» حاصله وجود ندارد. در عوض، می‌توان تصور نمود که این آنتی‌بادی‌های متنوع باعث یک اثر تعدیل کننده روی شبکه ایمنی بیمار گردند.

نقش IGIV در دوزهای بالا (۲g/kg) در بیماری‌های مختلفی از جمله نواقص ایمونوگلوبولینی، بیماری‌های خودایمنی، بیماری HIV و پیوند مغز استخوان به اثبات رسیده است. در افراد مبتلا به بیماری کاوازاکی، این آنتی‌بادی ایمن و کارآمد بوده و موجب کاهش التهاب سیستمیک و پیشگیری از آنوریسم‌های شریان کرونر می‌شود. همچنین فواید کلینیکی خوبی با استفاده از آنها در درمان لوپوس اریتماتوی سیستمیک و پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک مقاوم ملاحظه شده است. مکانیسم‌های احتمالی عمل ایمونوگلوبولین داخل وریدی عبارتند از کاهش سلول‌های T کمک کننده، افزایش سلول‌های T تنظیم کننده، کاهش تولید خودبه‌خودی ایمونوگلوبولین، بلوک گیرنده‌ی Fc، افزایش کاتابولیسم آنتی‌بادی و تداخلات ایدیوتیپیک - ضدایدیوتیپیک با «آنتی‌بادی‌های بیماریزا». اگر چه مکانیسم دقیق عمل IGIV هنوز ناشناخته است، به هیچ وجه نمی‌توان فواید بالینی آن را در گروه بزرگی از بیماران با انواع متنوعی از سندرم‌های ایمنی نادیده گرفت.

ایمونوگلوبولین $Rh_0(D)$

یکی از اولین پیشرفت‌های بزرگ در ایمونوفارماکولوژی، ابداع روشی جهت پیشگیری از بیماری همولیتیک Rh در نوزادان بوده است. این روش براساس این مشاهده است که می‌توان پاسخ آنتی‌بادی *اولیه* به یک آنتی‌ژن بیگانه را خنثی نمود، در صورتی که آنتی‌بادی اختصاصی آن آنتی‌ژن به صورت غیرفعال، در زمان تماس با آنتی‌ژن، تجویز شود. ایمونوگلوبولین $Rh_0(D)$ یک محلول تغلیظ شده (۱۵٪) از گلوبولین IgG انسانی است که حاوی عیار بالایی از آنتی‌بادی‌های ضدآنتی‌ژن $Rh_0(D)$ گلبول‌های قرمز می‌باشد.

معمولاً حساس شدن مادران Rh منفی نسبت به آنتی‌ژن D در زمان تولد یک شیرخوار $Rh_0(D)$ - مثبت یا D^u - مثبت روی می‌دهد، هنگامی که گلبول‌های قرمز جنین به داخل جریان خون مادر نشت می‌کنند. همچنین حساس شدن ممکن است در صورت سقط جنین یا حاملگی‌های نابجا (اکتوپیک) روی دهد. در حاملگی‌های بعدی، آنتی‌بادی مادر علیه گلبول‌های Rh مثبت در طی سه ماهه سوم به جنین انتقال یافته و سبب ایجاد اریتروبلاستوز جنینی (بیماری همولیتیک نوزاد) می‌شود.

در صورتی که تزریق آنتی‌بادی $Rh_0(D)$ به مادر (Rh منفی) طی ۷۲-۲۴ ساعت پس از تولد یک کودک Rh مثبت انجام گیرد، پاسخ آنتی‌بادی خود مادر در برابر گلبول‌های بیگانه $Rh_0(D)$ مثبت فروکش می‌نماید. زیرا گلبول‌های قرمز کودک قبل از این که مادر

بتواند پاسخ سلول B در برابر $Rh_0(D)$ ایجاد کند از گردش خون وی پاک شده‌اند. بنابراین، مادر هیچ سلول B خاطره‌ای ندارد که بتواند در حاملگی‌های بعدی با یک جنین $Rh_0(D)$ - مثبت، فعال گردد.

هنگامی که مادر به این شکل تحت درمان قرار گیرد، بیماری همولیتیک Rh نوزادی در حاملگی‌های بعدی مشاهده نمی‌شود. برای این که این درمان پیشگیری‌کننده موفق باشد، مادر می‌بایست $Rh_0(D)$ منفی و D^u منفی بوده و تا کنون نسبت به فاکتور $Rh_0(D)$ حساس نشده باشد. این درمان همچنین اغلب جهت مادران Rh منفی که در هفته‌های ۲۸-۲۶ بارداری دچار سقط جنین (ناخواسته و یا عمدی) یا حاملگی نابجا (اکتوپی) شده و نوع گروه خونی جنین نامشخص است، توصیه می‌گردد.

توجه: *ایمونوگلوبولین $Rh_0(D)$ به مادر تجویز می‌شود و نباید به نوزاد تزریق شود.*

دوز معمول ایمونوگلوبولین $Rh_0(D)$، ۲ml، داخل عضلانی می‌باشد که حاوی حدود ۳۰۰μg از IgG ضد $Rh_0(D)$ می‌باشد. واکنش‌های نامطلوب غیرشایع بوده و مشتمل بر ناراحتی موضعی در محل تزریق یا ندرتاً افزایش مختصر دمای بدن خواهد بود.

ایمونوگلوبولین‌های شدیداً فعال[1]

ایمونوگلوبولین‌های شدیداً فعال فرآورده‌هایی از IGIV هستند که از اهداکننده‌های (انسان یا حیوان) گزینش شده با عیارهای بالای آنتی‌بادی علیه عوامل بیماریزای موردنظر (مانند ویروس‌ها یا سموم) به دست می‌آیند (به ضمیمه مراجعه کنید). IGIVهای شدیداً فعال متنوعی برای **ویروس سن‌سیشیال تنفسی، سیتومگالوویروس، واریسلازوستر، ویروس هرپس انسانی ۳، ویروس هپاتیت B، هاری، کزاز و مسمومیت با دیگوکسین** در دسترس است. تجویز داخل وریدی این فراورده‌ها موجب انتقال غیرفعال عیارهای بالای آنتی‌بادی می‌شود که خطر بروز عفونت را کاهش داده یا از شدت عفونت می‌کاهد. گلوبولین شدیداً فعال هاری، علاوه بر تجویز وریدی، در اطراف زخم تزریق می‌شود. گلوبولین شدیداً فعال کزاز به صورت داخل وریدی و به منظور پیشگیری تجویز می‌گردد. گلبولین‌های (ضدزهر) شدیداً فعال **مارزنگی** و **مارمرجانی**، منشأ اسبی یا گاوی داشته و علیه مارهای زنگی و مرجانی آمریکای شمالی و جنوبی (به جز مار مرجانی آریزونا) مؤثر می‌باشند. پادزهرهای اسبی و گاوی جهت نیش‌زدگی‌های مار زنگی در دسترس هستند اما برای نیش مار مرجانی فقط پادزهر اسبی موجود می‌باشد. پادزهر **عقرب کنده‌ای آریزونا**[2] نیز با $2(Fab')$ اسبی در دسترس است. این فرآورده از تظاهرات عصبی ناشی از نیش‌زدگی عقرب جلوگیری می‌کند و عمدتاً در کودکان کم‌سن و سال و خردسالان به کار می‌رود.

1. Hyperimmune immunoglobulins
2. Arizona bark scorpion

آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی (Mabs)

پیشرفت‌های اخیر در امکان دستکاری ژن‌های ایمونوگلوبولین‌ها به تولید طیف گسترده‌ای از آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی انسانی و کایمریک علیه اهداف درمانی منجر شده است. همان طور که گفته شد، تنها اجزاء موشی آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی انسانی شده، مناطق تعیین کنندهٔ مکمل بودن در دامین‌های متغیر زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلوبولین‌ها هستند. این مناطق مکمل، مسئول اصلی ظرفیت اتصال به آنتی‌ژن در آنتی‌بادی‌ها می‌باشند. آنتی‌بادی‌های کایمریک نوعاً حاوی مناطق ثابت انسانی هستند. آن چه در ادامه می‌آید، توصیفات مختصری از آنتی‌بادی‌های مهندسی شده‌ای که برای استفاده‌ی بالینی تأیید شده‌اند می‌باشد، چینش براساس حروف الفباست.

آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی ضدتومور

آلمتوزوماب[3] یک IgG_1 انسانی شده با یک زنجیره کاپا است که به CD52 روی لنفوسیت‌های B و T طبیعی و بدخیم ، سلول‌های NK، منوسیت‌ها، ماکروفاژها و جمعیت کوچکی از گرانولوسیت‌ها متصل می‌گردد. در گذشته آلمتوزوماب جهت درمان لوسمی لنفوسیتیک مزمن سلول B(CLL) در بیمارانی که با عوامل آلکیله کننده درمان شده‌اند و درمان با فلودارابین در آنها ناموفق بوده است، تأیید شده بود. به نظر می‌رسد که آلمتوزوماب موجب حذف سلول‌های لوکمیک (و طبیعی) از طریق لیز مستقیم وابسته به آنتی‌بادی می‌گردد. اخیراً، آلمتوزوماب توسط EU برای درمان بیماران دارای مالتیپل اسکلروزیس (MS) عود و فروکش کننده تأیید شده است. در این مورد استفاده، هنگامی که دارو در خون است سلول‌های T و B التهاب خودایمن را از بین می‌برد. ظاهراً، تشکیل دوباره‌ی جمعیت لنفوسیت‌ها، به طور موقت باعث بازیابی تعادل سیستم ایمنی می‌گردد. بیمارانی که این آنتی‌بادی را می‌گیرند لنفوپنیک می‌شوند و ممکن است دچار نوتروپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی نیز بشوند. در نتیجه بیماران باید از نظر عفونت‌های فرصت‌طلب و سمیت خونی به طور دقیقی تحت نظر قرار گیرند.

بواسیزوماب یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی IgG_1 انسانی شده است که به VEGF (فاکتور رشد آندوتلیوم عروقی) متصل می‌شود و اجازه نمی‌دهد که VEGF به گیرنده خود (به ویژه بر روی سلول‌های آندوتلیوم) متصل گردد. این یک داروی ضدرگ‌زایی

3. Alemtuzumab

است که رشد عروق خونی (آنژیوژنز) را در تومورها مهار می‌کند. این دارو به عنوان خط اول و دوم درمان در سرطان کولورکتال متاستاتیک، به تنهایی یا در همراهی با شیمی‌درمانی مناسب، تأیید شده است. این دارو همچنین برای درمان سرطان ریه غیرسلول کوچک، گلیوبلاستوم مولتی فرم که پس از درمان اولیه پیشرفت نموده است و در همراهی با اینترفرون آلفا در درمان سرطان کلیه متاستاتیک مورد تأیید قرار گرفته است. از آن جایی که بواسیزوماب ضدرگ‌زایی است، نباید قبل از التیام زخم تجویز شود. افرادی که این دارو را مصرف می‌کنند، باید از نظر خونریزی، سوراخ‌شدگی دستگاه گوارش و مشکلات التیام زخم جراحی زیر نظر باشند. همچنین، مصرف بدون نسخه‌ی بواسیزوماب از طریق تزریق داخل زجاجیه، پیشرفت دژنرسانس ماکولا را کند می‌کند (رانیبیزوماب را در تیتر «سایر آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی» ببینید).

کتومکسومب (Catumaxomab) یک آنتی‌بادی نوترکیب با اختصاصیت دوگانه و عملکرد سه‌گانه است. این ماده یک آنتی‌بادی IgG تک‌دودمانی (هیبرید موش صحرایی – موش)[1] است که مولکول اتصالی سلول اپی‌تلیال (EpCAM) را روی سلول‌های تومور و پروتئین CD3 را روی سلول‌های T مورد هدف قرار می‌دهد. این آنتی‌بادی در اروپا و آمریکا برای درمان آسیت‌های شکمی در زمینه‌ی سرطان‌های تخمدان و معده مورد تأیید قرار گرفته است. پشتوانه‌ی منطقی ویژگی اختصاصیت دوگانه‌ی کتومکسومب این است که این دارو سلول‌های T ضدتومور بیان کننده‌ی CD3 را در تماس نزدیکی با سلول‌های توموری بیان کننده‌ی EpCAM قرار می‌دهد. همچنین، ناحیه‌ی Fc آنتی‌بادی، باعث تحریک سلول‌های فاگوسیتوزکننده می‌شود. این امر باعث پیشبرد سلول‌کشی و فعال شدن کمپلمان با واسطه‌ی آنتی‌بادی می‌شود، که مورد اخیر، منجر به مرگ سلول‌های تومور با واسطه‌ی کمپلمان می‌گردد.

سیتوکسیماب یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی کایمریک انسانی – موشی است که EGFR (گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی) را هدف می‌گیرد. اتصال ستوکسیماب به EGFR، رشد سلول‌های تومور را با مکانیسم‌های مختلف مهار می‌کند که از جمله به کاهش فعالیت کیناز، فعالیت متالوپروتئیناز ماتریکس و تولید فاکتور رشد و افزایش آپوپتوز می‌توان اشاره کرد. این دارو در ترکیب با رادیوتراپی یا شیمی‌درمانی مناسب در درمان بیماران مبتلا به سرطان سلول سنگفرشی EGFR – مثبت در سر و گردن نیز در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال متاستاتیک (KRas – منفی، EGFR – مثبت) به همراه پرتودرمانی یا شیمی‌درمانی مناسب، یا به تنهایی (در بیمارانی که نمی‌توانند شیمی‌درمانی‌های خاصی را تحمل کنند) به کار می‌رود. سیتوکسیماب ممکن است در ترکیب با ایرینوتکان یا به تنهایی (در کسانی که این دارو را تحمل نمی‌کنند) تجویز شود. HAMA در حدود ۴٪ از بیماران تحت درمان با سیتوکسیماب تشکیل می‌شود.

Daratumumab به CD38 متصل می‌شود که بر روی سلول‌های میلوم بیش از حد بروز کرده است. اتصال این دارو به CD38 در سلول‌های میلوم احتمالاً مرگ سلولی (آپاپتوز)، سیتوتوکسیتی با واسطه کمپلمان، یا سیتوتوکسیتی با واسطه آنتی‌بادی را تحریک می‌کند. FDA این دارو را جهت درمان مبتلایان به میلوم متعدد که به درمان‌های استاندارد مقاوم بوده‌اند، تأیید کرده است. گرچه فاز III مطالعات بالینی هنوز در حال انجام است.

Elotuzumab جهت درمان میلوم متعدد عودکننده توسط FDA تأیید شده است این Mab به مولکول F7 فعال شده توسط لنفوسیت پیامبر (SLAMF7) که روی سلول‌های میلوم قرار دارد، متصل می‌شود. این دارو سلول‌های توموری میلوم متعدد را با سیتوتوکسیتی وابسته به آنتی‌بادی با واسطهٔ سلول (ADCC) از بین می‌برد.

Dinutuximab، آنتی‌بادی تک‌دودمانی ضدتومور متصل شده به گانگلیوزید $(GD_2)D_2$ است که در درمان اطفال مبتلا به نوروبلاستوم با خطر بالا به همراه فاکتور محرک کلونی ماکروفاژ – گرانولوسیت (GM-CSF)، اینترلوکین ۲ (IL-2) و اسیدرتینوئیک سیس – ۱۳ (RA) تأیید می‌شود که به درمان خط اول چنددارویی پاسخ نسبی حداقل داده است. این دارو هشدار black-box از نظر ایجاد واکنش‌های عفونی جدی و سمیت عصبی در تعداد زیادی از بیماران دارد.

Necitumumab، آنتی‌بادی تک‌دودمانی ضدتومور است که مستقیماً بر ضد گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) عمل کرده و برای درمان مبتلایان به سرطان ریه غیرسلول کوچک به همراه ژمسیتابین و سیس‌پلاتین تأیید شده است. هشدار black-box برای ایست قلبی – ریوی و هیپومنیزیمی دارد.

Mabهای مهارکننده ایستگاه‌های توقف ایمنی

Ipilimumab (Yervoy) به CTLA-4 که روی سلول‌های T قرار دارد متصل می‌شود و از تحویل پیام مهاری CD80/86 به سلول‌های T جلوگیری می‌کند. این دارو سلول‌های T را در حال فعالیت نگه می‌دارد و در درمان ملانوم متاستاتیک با غیرقابل جراحی و ملانوم پوستی که درگیری گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای دارد به همراه برداشت جراحی به کار می‌رود.

Nivolumab، **Pembrolizumab** و **Atezolizumab** سلول‌های T که بالقوه ضدتومور هستند را در حال فعال نگه می‌-

1. Rat-Mouse

دارند. با اتصال به نشانگر PD-1 روی سلول‌های T، نیولومب و پمبرولیزومب اتصال لیگاند PD −1 (PD-L1) را بر روی سلول‌های توموری بلوک می‌کنند که این کار فعالیت سلول‌های T را سرکوب می‌کند. آتزولیزومب و آولومب به PD-L1 روی سلول‌های تومور متصل می‌شوند و با پیام‌رسانی PD-1 در سلول‌های T تداخل می‌کنند.

نیولومب در درمان لنفوم هوچکین، سرطان سلول کلیوی، سرطان ریه غیرسلول کوچک و ملانوم تأیید شده است. پمبرولیزومب برای درمان سرطان سر و گردن، ملانوم (و ملانوم مقاوم به اپی‌لیموماب)، کارسینوم سلول مرکل، سرطان ریه غیرسلول کوچک و سرطان‌های افراد HIV مثبت تأیید شده است. آتزولیزومب در درمان سرطان مثانه و مرحله انتهایی کارآزمایی‌های بالینی در چندین نوع سرطان دیگر مورد تأیید است.

پانیتوموماب(panitumumab) یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی زنجیره سبک کاپای IgG_2 کامل انسانی است. این دارو برای درمان کارسینوم کولورکتال متاستاتیک واجد EGFR که در هنگام یا پس از تجویز رژیم‌های حاوی فلوروپیریمیدین، اکسالی‌پلاتین و ایرینوتکان به پیشرفت می‌دهد، مجوز گرفته است. پانیتوموماب به EGFR متصل می‌شود (همچون سیتوکسیماب) از اتصال فاکتور رشد اپیدرمی به گیرنده خود جلوگیری می‌کند و اجازه اتوفسفریلاسیون گیرنده بر اثر لیگاند و فعال‌سازی کینازهای مرتبط با گیرنده را نمی‌دهد. این دارو باعث مهار رشد سلول‌ها، القای آپوپتوز، کاهش تولید فاکتور رشد عروقی و جلوگیری از به داخل آمدن EGFR می‌شود. اگرچه بروز سمیت‌های جلدی و مرتبط با انفوزیون در پی انفوزیون پانیتوموماب شایع هستند، مزیت اصلی آن نسبت به سیتوکسیماب، کاملاً انسانی بودن آن است، به شکلی که تشکیل HAMA را برنمی‌انگیزد و در نتیجه دارای نیمه عمر طولانی در گردش خون است. این نخستین آنتی‌بادی تک‌دودمانی مورد تأیید FDA است که از موش ترانس‌ژنیک بروز دهنده لوکوس‌های ژنی ایمونوگلوبولین انسانی به دست می‌آید.

پرتوزومب، یک آنتی‌بادی IgG_1 تک‌دودمانی انسانی شده‌ی نوترکیب است، که (در ترکیب با تراستوزوماب (ادامه را ببینید) و Docetaxel به عنوان نئوادجوانت) برای درمان سرطان پستان HER-2/*neu* − مثبت متاستاتیک یا موضعی پیشرفته تأیید شده است. این آنتی‌بادی با جلوگیری از دایمرشدن گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمی انسانی HER-2/*neu* با دیگر اعضای خانواده HER باعث سرکوب رشد تومور می‌شود، در نتیجه، پیام‌رسانی داخل سلولی با واسطه‌ی لیگاند را در مسیرهای MAP کیناز و PI3 کیناز مهار می‌کند. به علاوه، پرتوزومب باعث پیشبرد سلول‌کشی وابسته به آنتی‌بادی با واسطه‌ی سلول در سلول‌های توموری HER-2/*neu* − مثبت می‌شود.

اُفاتوموماب یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی از نوع IgG_1 برضد یک اپی‌توپ موجود بر روی CD20 در لنفوسیت‌ها می‌باشد. ریتوکسیمب، که اولین آنتی‌بادی تک‌دودمانی تأیید شده علیه CD20 بود (ادامه را ببینید) به یک اپی‌توپ متفاوت روی CD20 متصل می‌شود. تجویز این دارو در درمان لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) مقاوم به درمان با فلودارابین و آلمتزوماب مورد تأیید قرار گرفته است. افاتوموماب به تمام سلول‌های B از جمله B-CLL متصل می‌شود. به نظر می‌رسد در حضور کمپلمان و با واسطه سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی باعث از بین رفتن سلول‌های B-CLL می‌شود. در بیماران دریافت کننده افاتوموماب خطر اندکی از جهت فعال شدن مجدد ویروس هپاتیت B وجود دارد.

Ramucirumab، آنتی بادی انسانی تک‌دودمانی ضدتومور است که به گیرنده ۲، VEGF بر سلول‌های تومور متصل شده و به عنوان آنتاگونیست گیرنده عمل می‌کند، اتصال VEGF به VEGFR2 را بلوک می‌کند. این دارو در درمان موارد زیر مورد تأیید FDA است. سرطان کولون متاستاتیک به همراه رژیم شیمی‌درمانی FOLFIRI (اسید فولینیک، فلوئورواوراسیل و ایرینوتکان)، سرطان ریه سلول کوچک متاستاتیک به همراه دوستاکسل و آدنوکارسینوم پیشرفته محل اتصال مری به معده یا معده با یا بدون پاکلی‌تاکسل.

ریتوکسیماب(rituximab)یک آنتی‌بادی IgG_1 تک‌دودمانی کایمریک موش − انسان (Fc انسانی) است که به مولکول CD20 بر روی لنفوسیت‌های B طبیعی و بدخیم متصل می‌شود و برای درمان بیماران دارای لنفوم غیرهوچکین منتشر با سلول B بزرگ (CD20 مثبت) و (به عنوان درمان تک‌دارویی یا در ترکیب با شیمی‌درمانی مناسب) لنفوم سلول B غیرهوچکین عودکننده یا مقاوم با درجه‌ی پایین یا فولیکولی تأیید شده است. به علاوه در ترکیب با شیمی‌درمانی برای درمان CLL نیز تأیید شده است. همچنین در درمان آرتریت روماتویید در ترکیب با متوتروکسات در بیمارانی که درمان ضد TNF-α با شکست مواجه شده، مورد تأیید قرار گرفته است. تازه‌ترین کاربرد ریتوکسیماب در درمان گرانولوماتوز وگنر و پلی‌آنژیت میکروسکوپی می‌باشد. مکانیسم عمل آن عبارت است از لیز با واسطه کمپلمان، سمیت سلولی ناشی از آنتی‌بادی و القای اپوپتوز در سلول‌های بدخیم لنفوم و در سلول‌های B دخیل در پاتوژنز آرتریت روماتوئید و گرانولوماتوز و پلی‌آنژیت. به نظر می‌رسد این دارو درمان لنفوم با شیمی‌درمانی، خاصیت هم‌افزایی دارد (مثلاً فلودارابین، CHOP − فصل ۵۴ را ببینید). آنمی یا نوتروپنی از عوارض جانبی مهم این دارو هستند که می‌توان به وسیله G-CSF (فاکتور محرک کلنی − گرانولوسیتی)

به مقابله با آنها پرداخت. دیگر عوارض جانبی، شامل افت فشارخون، راش، ناراحتی‌های گوارشی، تب و خستگی می‌باشد.

تراستوزوماب (Trastuzumab) یک آنتی‌بادی تک دودمانی انسانی شده و مشتق از DNA نوترکیب است که به جایگاه خارج سلولی HER-2/*neu* متصل می‌شود. این دارو موجب مهار اتصال لیگاند طبیعی – و تنظیم کاهشی گیرنده می‌شود. تراستوزوماب برای درمان تومورهای HER-2/*neu* – مثبت در بیماران دچار سرطان پستان و بیماران مبتلا به سرطان معده متاستاتیک یا آدنوکارسینوم محل اتصال معده به مری پذیرفته شده است. هنگام درمان تک دارویی، فرونشینی بیماری سرطان پستان در ۲۰–۱۵٪ از بیماران القا می‌شود؛ این دارو در ترکیب با شیمی‌درمانی موجب افزایش پاسخ به درمان و بهبود بقای ۱ ساله می‌گردد. تراستوزوماب برای استفاده در دیگر تومورهای بیان کنندهٔ HER-2/nue تحت تحقیق می‌باشد (فصل ۵۴ را ببینید). با توجه به پتانسیل ایجاد کاردیومیوپاتی، بیماران در هنگام مصرف این دارو باید از نظر کاردیومیوپاتی احتمالی تحت‌نظر قرار گیرند.

آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی مورد استفاده در رساندن ایزوتوپ‌ها و سم‌ها به تومور

Ado-trastuzumab emtansine یک ماده‌ی دوگانه‌ی آنتی‌بادی – دارو است که در آن تراستوزوماب (آنتی‌بادی ضد HER-2/*neu*، پیش‌تر را ببینید) به صورت شیمیایی به ماده‌ی سیتوتوکسیک مرتانسین[1] (تخریب کننده‌ی میکروتوبول) متصل شده شده است. Ado-trastuzumab emtansine برای انتقال در بیماران مبتلا به سرطان پستان HER-2/*neu*– مثبت که در گذشته، تراستوزوماب و یک تاکسان را (جداگانه یا در ترکیب) دریافت کرده‌اند و نیز آنهایی که بیماری‌شان در طی درمان اولیه عود کرده و یا بدتر گشته تأیید شده است. سمیت‌ها مشابه تراستوزوماب (به تنهایی) هستند، اما به دلیل وجود امتانسین، سمیت کبدی را هم شامل می‌شوند.

ارسیتوموماب یک قطعه Fab موشی از یک آنتی‌بادی CEA (آنتی کارسینوامبریونیک آنتی‌ژن) نشاندار با ^{99m}Tc می‌باشد که برای تصویربرداری و تعیین وسعت بیماری در افراد مبتلا به سرطان کولورکتال متاستاتیک به کار می‌رود (شیوه ایمونوسینتی‌گرافی). CEA در اغلب افراد مبتلا به کارسینوم‌های گوارشی، دچار تنظیم افزایشی می‌شود. استفاده از قطعه Fab ایمنی‌زایی دارو را کاهش می‌دهد و در نتیجه، بیش از یک بار قابل تجویز است، آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی کامل موش باعث ایجاد HAMA قوی‌تر می‌شوند.

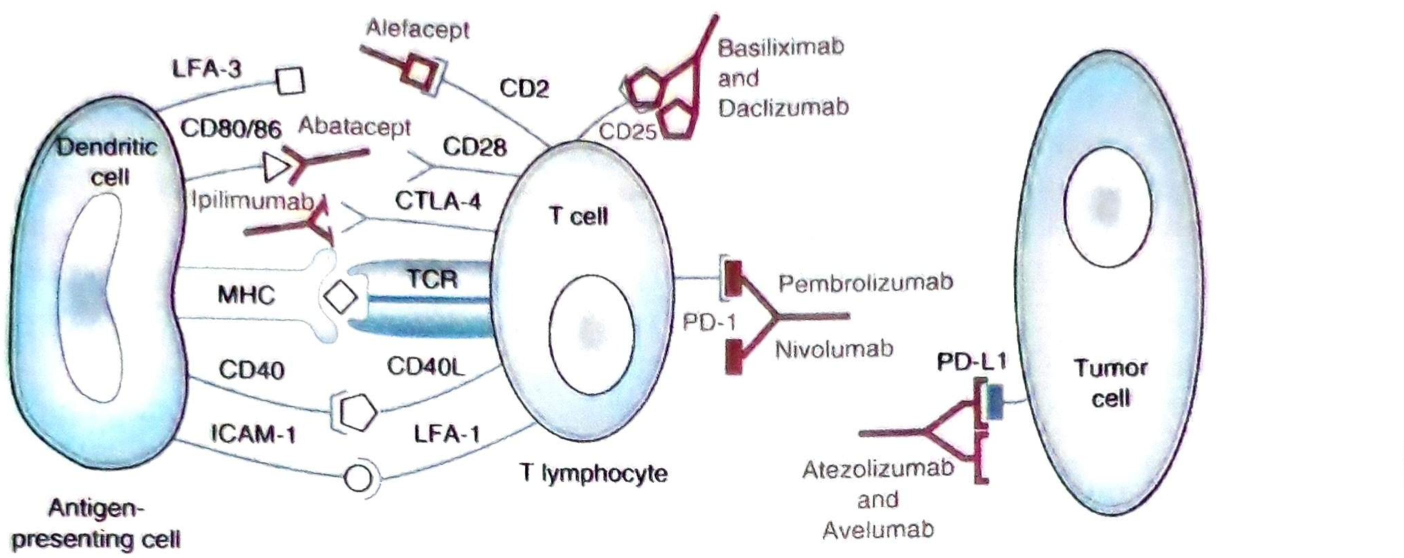
Brentuximab vedotin یک ماده‌ی دوگانه‌ی آنتی‌بادی – داروی جدید است که به CD30 (یک مارکر سطح سلولی متعلق به ابرخانواده‌ی گیرنده‌های TNF که در لنفوم سلول T بزرگ و آناپلاستیک و روی سلول‌های Reed-sternberg در لنفوم هوچکین بیان می‌شود و ممکن است بر روی لکوسیت‌های فعال شده هم بیان شود) متصل می‌گردد. Brentuximab vedotin از یک IgG_1 کایمریک (موشی – انسانی) تشکیل شده که به monomethylauristatin E (MMAE) (یک ماده‌ی تخریب کننده‌ی میکروتوبولی که باعث توقف چرخه‌ی سلولی و آپوپتوز می‌شود) متصل گشته است. زمانی که این ADC به CD30 بر روی سطح سلول متصل می‌شود، این کمپلکس به داخل کشیده شده و سپس MMAE به صورت پروتئولیتیک از IgG جدا می‌گردد. Brentuximab برای درمان بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین (بعد از شکست حداقل دو رژیم شیمی‌درمانی قبلی) تأیید شده است. به علاوه، این ماده برای بیماران مبتلا به لنفوم سیستمیک سلول بزرگ و آناپلاستیک (بعد از شکست پیوند اتولوگ سلول‌های بنیادی یا بعد از شکست حداقل دو رژیم شیمی‌درمانی قبلی) تأیید شده است. بیماران مصرف کننده‌ی Brentuximab vedotin بایستی (عمدتاً به خاطر نوتروپنی و نوروپاتی حسی محیطی) تحت نظر قرار گیرند.

کاپروماب پندتید یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی موشی و مخصوص آنتی‌ژن غشایی اختصاصی پروستات است. این دارو با ایندیوم (ایزوتوپ ^{111}In-111) جفت می‌شود و در موارد زیر، به کار می‌رود: ۱) ایمونوسینتی گرافی در بیمارانی که سرطان پروستات آنها به کمک بیوپسی ثابت شده و ۲) بعد از خارج کردن پروستات در بیمارانی که سطح آنتی‌بادی اختصاصی پروستات در آنها رو به افزایش است (تا وسعت بیماری تعیین شود).

ایبریتوموماب تیوکستان[2] یک آنتی‌بادی منوکلونال موشی ضد CD20 است که با ایتریوم – 90 (^{90}Y) یا ایندیوم – ۱۱۱(^{111}In) نشان‌دار شده است.پرتوپراکنی ایزوتوپ متصل به آنتی‌بادی، مسئول اصلی فعالیت ضدتوموری این دارو است، ایبریتوموماب جهت استفاده در بیماران مبتلا به لنفوم غیرهوچکین فولیکولار یا سلول B با درجه‌ی پایین و راجعه یا مقاوم، شامل بیماران مبتلا به NHL فولیکولار مقاوم به ریتوکسیماب تأیید شده است. این دارو به همراه ریتوکسیماب در یک رژیم درمانی دومرحله‌ای به کار می‌رود.

1. mertansine

2. Ibritumomabtiuxetan



شکل ۷-۵۵. اثرات برخی آنتی‌بادی‌های تک‌دودمان (با قرمز نشان داده شده‌اند). پروتئین با واسطه‌ی IgF الحاقی CTLA-4-IgFc, CD80/86 (CTLA-4-Ig، abatacept) واقع بر سلول دندریتی (DC) متصل می‌شود و تحریک کمکی سلول T را مهار می‌کند. آلفاسپت با مهار تعامل LFA-3 و CD2، از فعال‌سازی سلول‌های T پیشگیری می‌کند. بازیلیکسیماب و داکلی‌زوماب مانع اتصال IL-2 به گیرنده‌اش بر روی سلول T(CD25) شده و از فعالیت آن جلوگیری می‌کند. وجود CD25 جهت بقای سلول‌های تنظیم کننده T مهم می‌باشد. تجویز یک آنتی‌بادی ضد CTLA-4 (با مهار میانکنش CTLA-4 با CD80/86) ، فعالیت سلول T را حفظ می‌کند یا باز می‌گرداند. **Ipilimumab** پیام‌رسانی CTLA-4 را مهار کرده و فعالیت سلول‌های T را طولانی می‌کند. پمبرولیزومب و نیولومب به PD-1 متصل می‌شود. آتزولیزومب به PD-L1 متصل می‌شود. هر کدام از این سه Mab، سبب مهار تحویل پیام منفی توسط PD-1 شده و نیز فعال‌سازی سلول T را طولانی می‌کنند.

آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی و پروتئین‌های اتصالی مورداستفاده به عنوان داروهای سرکوبگر ایمنی و ضدالتهاب

آدالیموماب، سرتولیزوماب پگُل، اتانرسپت، گولیموماب و اینفلیکسیماب آنتی‌بادی‌هایی هستند که به TNF-α که یک سیتوکین پیش‌التهابی مهم در بیماری آرتریت روماتویید جوانان و بالغین و سایر بیماری‌های التهابی مشابه مثل آرتریت پسوریازی، اسپوندیلیت انکیلوزان، بیماری کرون و کولیت اولسرو است متصل می‌شود.

آباتاسپت و **بلاتاسپت** یک پروتئین الحاقی نوترکیب است که در آن، بخش خارج سلولی CTLA-4 به قسمت Fcی IgG_1 انسانی ملحق شده است (شکل ۷-۵۵). آباتاسپت در درمان آرتریت روماتوئید و سایر آرتریت‌هایی که در فصل ۳۶ بحث شد مورد تأیید است. بلاتاسپت برای کمک به جلوگیری از واپس‌زنی پیوند کلیه به کار می‌رود. هر دو پروتئین الحاقی ، فعال‌سازی سلول‌های T را با اتصال به CD80 و پیام فعال‌سازی CD28 در سلول‌های T را مهار می‌کند.

آناکینرا شکل نوترکیب آنتاگونیست گیرنده IL-1 است که از اتصال IL-1 به گیرنده‌اش جلوگیری می‌کند، آبشار سیتوکینی را قطع می‌کند. آناکینرا در درمان آرتریت روماتوئید بالغین که به یک یا چند داروی ضدروماتوئید جواب نداده باشد، تأیید شده است. **Rilonacept** پروتئین اتصالی دیمری است که از رشته‌های متصل به لیگاند بخش‌های خارج سلولی جزء گیرندهٔ اینترلوکین انسانی - 1 (IL-1RI) و پروتئین فرعی گیرنده IL-1 (IL-1RAcP) متصل به بخش Fc ایمنوگلوبولین G_1 انسانی تشکیل شده است. این مولکول‌ها در درمان سندرم پریودیک مرتبط با کرایوپیرین تجویز می‌شوند.

Ixekizumab، **Secukinumab** و **brodalumab** در درمان مبتلایان به پسوریازیس پلاکی متوسط تا شدید توسط FDA تأیید شده است. ایکسکی زوماب و سکوکینوماب به سیتوکین IL-17 متصل شده و جلوی اتصال این ماده به گیرنده‌اش را می‌دهد. برادالوماب با اتصال به گیرندهٔ خود IL-17 ، اینترلوکین - ۱۷ را مهار می‌کند.

Reslizumab به IL-5 متصل شده و فعالیت زیستی آن را خنثی می‌کند بنابراین تولید و بقای ائوزینوفیلی را سرکوب می‌نماید. این دارو در درمان بالغین مبتلا به آسم ائوزینوفیلی شدید تأیید شده است. **Mepolizumab** نیز به IL-5 متصل شده و به صورت

انتخابی التهاب ائوزینوفیلی را در بیماران مبتلا به آسم ائوزینوفیلی شدید مهار می‌کند.

Siltuximab آنتی‌بادی تک‌دودمانی است که به IL-6 متصل شده و از اتصال آن به گیرنده سلولی جلوگیری می‌کند. این دارو جهت درمان مبتلایان به بیماری کاسلمن چندکانونی که از نظر HIV و HHV-8 منفی هستند، تأیید شده است.

Tocilizumab، ایمنوگلوبولین G_1 انسانی نوترکیب است که به گیرنده‌های محلول و وابسته به غشای IL-6 متصل شده و پیام‌رسانی دارویی IL-6 را بر لنفوسیت‌ها مهار کرده و پروسه التهابی را سرکوب می‌کند. مثل Mabهای ضد TNF-α ، بیمارانی که این دارو را مصرف می‌کنند باید شدیداً از لحاظ بیماری‌های عفونی مثل سل و سایر عفونت‌های مهاجم باکتریایی، ویروسی و قارچی پایش شوند.

بازیلیکسیماب[1] یک IgG_1 انسانی - موشی کیمریک است که به CD25 (زنجیره آلفای گیرنده IL-2 بر روی لنفوسیت‌های فعال شده) متصل می‌شود، **داکلی‌زوماب** یک IgG_1 انسانی است که به زیرواحد آلفای گیرندهٔ IL-2 متصل می‌شود. هر دو دارو به عنوان آنتاگونیست‌های IL-2 عمل می‌کنند و مانع اتصال IL-2 به لنفوسیت‌های فعال شده می‌گردند و بدین ترتیب سرکوب‌کننده ایمنی هستند. این داروها جهت پروفیلاکسی رد حاد پیوند در بیماران پیوند کلیه اندیکاسیون دارند و هر دو دارو ممکن است در کنار گلوکوکورتیکوییدها و سیکلوسپورین به عنوان بخشی از یک رژیم مضعف ایمنی تجویز شوند.

Belimumab، یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی است که فاکتور فعال کنندهٔ سلول B را مهار کرده و بعنوان محرک لنفوسیت شناخته شده، از تحریک سلول‌های B جلوگیری می‌کند. این دارو در درمان بالغین مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک فعال (SLE) که اتوآنتی‌بادی مثبت هستند و تحت درمان استاندارد می‌باشند نیز تأیید شده است.

Canakinumab یک آنتی‌بادی تک دودمانی انسانی از زنجیره‌ی کاپای IgG است که از اتصال IL-1β به گیرنده‌اش ممانعت می‌کند. این دارو برای سندرم‌های دوره‌ای مرتبط با Cryopyrin (CAPS) در بزرگسالان و کودکان ۴ ساله یا بزرگ‌تر تأیید شده است. CAPS شامل سندرم خانوادگی خودالتهابی سرد[2]، سندرم Muckle-wells و آرتریت ایدیوپاتیک جوانان (مترجم: JIA) سیستمیک در کودکان ۲ ساله یا بزرگ‌تر، می‌شود. این بیماری‌ها ناشی از جهش‌هایی در یک ژن (*NLPR-3*) Cryopyrin که (یک جزء مهم اینفلامازوم) را کد می‌کند، هستند. جهش‌های *NLRP-3* باعث آزادسازی مقادیر بسیار زیادی از IL-1β می‌گردند، این امر موجب التهابی خودایمن می‌شود که به تب، راش خارش‌دار، آرترالژی، میالژی، خستگی و التهاب ملتحمه می‌انجامد.

ناتالیزوماب یک آنتی‌بادی IgG4 مونوکلونال انسانی است که به زیرواحد α4 اینتگرین‌های α4β1 و α4β7عرضه شده بر روی سطح تمام لکوسیت‌ها بجز نوتروفیل‌ها، متصل شده و اتصال لکوسیت‌ها با واسطه α4 به گیرنده‌شان را مهار می‌کند. اندیکاسیون تجویز این دارو در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس و بیماری کرون که به درمان‌های مرسوم پاسخ کافی نداده‌اند . یا آنها را تحمل نکرده‌اند، می‌باشد. ناتالیزوماب نباید به همراه هیچ یک از داروهای ضدTNF-α که در بالا گفته شد، مصرف گردد. ناتالیزوماب خطر لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده را افزایش می‌دهد.

امالیزوماب یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی شده نوترکیب ضد IgE است که برای درمان آسم آلرژیک در بزرگسالان و نوجوانان به کار می‌رود که علایم بالینی آنها به کورتیکواستروییدهای استنشاقی مقاوم است (فصل ۲۰ را ببینید). این دارو برای کهیر مزمن نیز تأیید شده است. این آنتی‌بادی، اتصال IgE را به گیرنده Fcε (با میل ترکیبی بالا) واقع بر بازوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها مهار می‌کند و اجازه نمی‌دهد که میانجی‌های آلرژی نوع I (نظیر هیستامین و لکوترین‌ها) به واسطهٔ IgE آزاد شوند. سطح تام IgE سرم تا ۱ سال بعد از تجویز این آنتی‌بادی ممکن است بالا باقی بماند.

استکینوماب[3] یک آنتی‌بادی مونوکلونال IgG1 انسانی است که به زیرواحد P450 سیتوکاین‌های IL-12 و IL-23 متصل می‌شود. این دارو مانع اتصال IL-12 و IL-23 به گیرنده‌هایشان شده و از این طریق پیام‌رسانی مرتبط با گیرنده را در لنفوسیت‌ها مهار می‌کند. اندیکاسیون تجویز استکینوماب در بزرگسالان مبتلا به پلاک‌های شدید (یا متوسط) پسوریازیس، به تنهایی یا همراه متوتروکسات می‌باشد. مزیت این دارو نسبت به سایر داروهای ضد TNF در درمان پسوریازیس، برطرف کردن سریع‌تر و طولانی‌تر علایم با تناوب دوز بسیار کمتر می‌باشد.

Vedolizumab یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی شده است که اینتگرین α4β7 در دستگاه گوارش را هدف می‌گیرد. به نظر نمی‌رسد که این دارو همانند دیگر آنتی‌بادی‌های متصل شونده به اینتگرین α4β7 (مثل ناتالیزوماب) سرکوب سیستمیک ایمنی ایجاد کند چرا که به عمده‌ی اینتگرین‌های α4β7 روی لنفوسیت‌ها متصل نمی‌شود این دارو برای درمان بیماری کرون و کولیت اولسراتیو در بالغین تأیید شده است.

1. Basiliximab
2. Familial cold auto in flammatory syndrome
3. Ustekinumab

سایر آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی

آبسیکسیماب[1] یک قطعه Fab از یک آنتی‌بادی منوکلونال موشی - انسانی است که به گیرنده اینتگرین GPIIb/IIIa بر روی پلاکت‌های فعال شده متصل می‌شود و موجب مهار اتصال فیبرینوژن، فاکتور فون‌ویلبراند و سایر مولکول‌های اتصالی به پلاکت‌های فعال شده و در نتیجه از تجمع آنها جلوگیری می‌کند. از این دارو در ترکیب با آسپیرین و هپارین به عنوان کمکی در مداخلات عروق کرونر از راه پوست جهت پیشگیری از عوارض ایسکمی قلبی استفاده می‌شود. برای جزئیات بیشتر فصل ۳۴ را ببینید.

Alirocumab و **Evolocumab**، آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی ضدکلسترول هستند (فصل ۳۵ را ببینید). این داروها سطوح LDL را با بلوک آنزیم مبدل پیش پروتئین subtilisin/kexin نوع ۹ و (PCSK9) کاهش می‌دهند و از اتصال این آنزیم به گیرنده‌های LDL (LDLR) جلوگیری کرده و سبب کاهش تدریجی گیرنده‌های LDL می‌گردند. بنابراین، این Mabها در سلول‌های کبدی اثر کرده و LDLR را افزایش می‌دهند که سطح LDL در گردش خون را کاهش می‌دهد. این داروها به عنوان درمان کمکی برای درمان‌های رژیمی و دارویی بر پایه استاتین در بالغین (که به خوبی تحمل شده است) مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی همو یا هتروزیگوت یا بیماری آترواسکلروتیک قلبی عروقی که نیازمند کاهش بیشتر LDL-C می‌باشد به کار می‌رود.

دنوسوماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال IgG2 انسانی اختصاصی RANKL[2] انسانی است (فصل ۴۲). این دارو با اتصال به RANKL، مانع بلوغ استئوکلاست‌ها، سلول‌های مسئول جذب استخوان می‌شود. اندیکاسیون تجویز دنوسوماب در درمان زنان مبتلا به استئوپوروز در معرض خطر شکستگی پس از یائسگی می‌باشد. بیماران باید قبل از شروع تجویز دنوسوماب از نظر فقدان هیپوکلسمی ارزیابی شوند. در طی درمان، بیماران باید مکمل‌های کلسیم و ویتامین D دریافت کنند.

اکولیزوماب یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی IgG انسانی شده است. این دارو پس از اتصال به جزء C5 کمپلمان، از برش آن به C5a و C5b جلوگیری می‌کند؛ در نتیجه، فعالیت لیتیک انتهایی کمپلمان (ایجادکردن سوراخ) را مهار می‌کند. اکولیزوماب برای درمان بیماران مبتلا به PNH[3] و aHUS[4] مجوز گرفته و نیاز به تجویز گویچه‌های سرخ خون را به شدت کاهش می‌دهد. این دارو با مهار همولیز داخل عروقی، از علایم PNH مشتمل بر کم‌خونی، خستگی، ترومبوز، و هموگلوبینمی پیشگیری می‌کند. به طور مشابه، اکولیزوماب در aHUS از میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک با واسطه‌ی کمپلمان جلوگیری می‌کند. پزشک باید نسبت به افزایش خطر عفونت مننگوکوکی در بیماران دریافت‌کننده این آنتی‌بادی تک-دودمانی ضد C5 هوشیار باشد.

پالیویزوماب[5] یک آنتی‌بادی IgG1 تک‌دودمانی است که به پروتئین الحاقی ویروس سن‌سیشیال تنفسی (RSV) پیوند می‌شود و از بروز بیماری جدی در دستگاه تنفسی تحتانی پیشگیری می‌کند. مصرف آن در نوزادان در معرض خطر عفونت RSV، موارد عفونت و بستری شدن را تا ۵۰٪ کاهش می‌دهد (فصل ۴۹ را ببینید).

رانیبیزوماب یک IgG_1 Fab انسانی نوترکیب است که به VEGF-A متصل می‌شود. این دارو با بلوک اتصال VEGF به گیرنده‌اش، مانع تشکیل عروق خونی جدید می‌شود. رانیبیزوماب در بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولای مرتبط با سن (همراه تشکیل عروق جدید)، ادم ماکولار دیابتی و در مبتلایان به تاری یا کوری ناگهانی ثانویه به ادم ماکولا متعاقب انسداد ورید شبکیه، به داخل زجاجیه تزریق می‌شود. **پگاپتانیب** یک الیگونوکلئوتید پگیلاته است که به VEGF خارج سلولی متصل می‌شود و نیز جهت کندکردن سرعت دژنراسیون ماکولا به داخل زجاجیه تزریق می-شود.

Obiltoxaximab و **Raxibacumab**، Mabهای مورد تأیید FDA برای درمان مبتلایان به سیاه‌زخم است که به دلیل تماس با اسپورهای *Bacillus anthracis* مبتلا شده‌اند. هر دو Mab از اتصال «آنتی‌ژن محافظتی» *باسیلوس آنتراسیس* به گیرنده سلولی آن جلوگیری می‌کند و از ورود سموم (فاکتورهای کشنده و ادم) آنتراکس (سیاه‌زخم) به داخل سلول جلوگیری می‌کند. این داروها در ترکیب با داروهای ضدباکتریایی مناسب برای درمان یا پیشگیری آنتراکس تنفسی در بزرگسالان و کودکان تأیید شده است. جالب است که این Mabها در انسان‌ها تست نشده است چرا که انجام یک مطالعه هم‌گروهی - کنترل با در معرض گذاشتن افراد به آنتراکس تنفسی، غیراخلاقی است، به علاوه تعداد افرادی که به طور طبیعی، مبتلا به بیماری شده‌اند برای اجرای یک کارآزمایی بالینی مناسب، بسیار کم است.

■ مصارف بالینی داروهای سرکوب-کننده ایمنی

داروهای سرکوب‌کننده ایمنی معمولاً در ۲ موقعیت بالینی مصرف می‌شود: (۱) پیوند عضو و (۲) اختلالات خودایمن. داروهای مورد

1. Abciximab
2. Receptor activator of nuclear factor Kappa- B ligand
3. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
4. Atypical hemolytic uremic syndrome
5. Palivizumab

استفاده در اختلالات اختصاصی، تا حدودی متفاوت می‌باشند (به عنوان *داروهای خاص* و جدول ۱–۵۵ مراجعه کنید)؛ همین‌طور برنامه‌های مصرف نیز متفاوتند. برنامه‌های درمانی مطلوب هنوز در بسیاری از حالات بالینی که این داروها مصرف می‌شوند، کاملاً مشخص نگشته است زیرا بیماری‌های خودایمنی بسیار پیچیده هستند.

پیوند عضو توپر و مغز استخوان

در پیوند عضو، تعیین نوع بافت، براساس سازگاری بافتی دهنده و گیرنده پیوند، با سیستم هاپلوتیپ[1] آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) ارزش قطعی دارد. تطابق نزدیک سازگاری بافتی، احتمال پس زدن پیوند را کاهش می‌دهد و همچنین ممکن است نیاز به درمان شدید سرکوب کننده ایمنی را تقلیل دهد. قبل از پیوند، بیماران ممکن است یک رژیم سرکوب کننده ایمنی شامل گلوبولین ضدتیموسیت، داکلی‌زوماب یا بازیلیکسیماب دریافت نمایند. چهار نوع از رد پیوند در یک گیرنده پیوند عضو توپر ممکن است روی دهند: **فوق حاد**، **تسریع شده**، **حاد** و **مزمن**. رد فوق حاد ناشی از آنتی‌بادی‌های از پیش تشکیل شده علیه عضو دهنده از قبیل آنتی‌بادی‌های ضدگروه خونی می‌باشد. رد فوق حاد ظرف چند ساعت پس از عمل پیوند روی می‌دهد و نمی‌توان آن را توسط داروهای سرکوب کننده ایمنی متوقف نمود. این وضعیت موجب نکروز سریع و نارسایی عضو پیوندی می‌گردد. رد تسریع شده با واسطه آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T ایجاد می‌شوند، اما این نوع نیز قابل توقف توسط داروهای سرکوب کننده ایمنی نیست. رد حاد یک عضو ظرف روزها تا ماه‌ها روی می‌دهد و عمدتاً ایمنی سلولی در آن دخیل است. متوقف کردن رد حاد معمولاً توسط داروهای سرکوب کننده ایمنی عمومی از قبیل آزاتیوپرین، سیکلوسپورین، میکوفنولات موفتیل، تاکرولیموس، گلوکوکورتیکوئیدها، سیکلوفسفامید، متوترکسات و سیرولیموس امکان‌پذیر می‌باشد. اخیراً از مواد بیولوژیک از قبیل آنتی‌بادی منوکلونال ضد CD3 جهت مقابله با رد حاد استفاده شده است. رد مزمن معمولاً ماه‌ها یا حتی سال‌ها پس از پیوند رخ می‌دهد. این وضعیت با ضخیم شدن و فیبروز ساختمان‌های عروقی عضو پیوندی مشخص می‌شود و شامل هر دو ایمنی سلولی و هومورال می‌باشد. رد مزمن توسط همان داروهای مورد استفاده در رد حاد درمان می‌شود.

پیوند آلوژنیک سلول بنیادی هماتوپویتیک، یک درمان اثبات شده جهت بسیاری از بیماری‌های بدخیم و غیربدخیم می‌باشد. یک دهنده با HLA منطبق که معمولاً عضوی از خانواده بیمار است مشخص می‌شود. بیمار تحت درمان با دوز بالای شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی (یا هر دو) قرار می‌گیرد و سپس سلول‌های بنیادی دهنده انفوزیون می‌شوند. رژیم درمانی نه تنها سلول‌های سرطانی را در صورت وجود بیماری بدخیم از بین می‌برد، بلکه سیستم ایمنی را به طور کامل سرکوب می‌کند، به نحوی که بیمار سلول‌های بنیادی دهنده را رد نمی‌نماید. هنگامی که شمارش سلول خونی بیمار (به دنبال کاهش در اثر رژیم درمانی) به حالت اولیه بازگشت، یک سیستم ایمنی جدید پیدا می‌کند که از سلول‌های بنیادی دهنده ایجاد شده است. رد سلول‌های بنیادی دهنده ناشایع است و تنها از طریق انفوزیون سلول‌های بنیادی دهنده، قابل درمان می‌باشد.

با این وجود، بیماری پیوند علیه میزبان (GVH) بسیار شایع است و در اکثر بیمارانی که یک پیوند آلوژنیک می‌گیرند روی می‌دهد. بیماری پیوند علیه میزبان (GVH) هنگامی روی می‌دهد که سلول‌های T دهنده نمی‌توانند پوست، کبد و روده (معمولاً) بیمار را به عنوان خودی تشخیص دهند و به این بافت‌ها حمله می‌کنند. اگرچه بیماران در ابتدای سیر پیوند خود تحت سرکوب ایمنی (سیکلوسپورین، متوترکسات، و غیره) قرار می‌گیرند تا به پیشگیری از بیماری پیوند علیه میزبان کمک شود، اما علی‌رغم دادن داروها، این وضعیت معمولاً ایجاد می‌گردد. بیماری حاد پیوند علیه میزبان (GVH) ظرف ۱۰۰ روز اول روی می‌دهد و معمولاً به صورت راش پوستی، اسهال شدید یا سمیت کبدی تظاهر می‌نماید. داروهای دیگری اضافه می‌شوند که همیشه با دوز بالای کورتیکواستروئیدها شروع شده و به داروهای دیگری نظیر میکوفنولات موفتیل، سیرولیموس، تاکرولیموس، داکلی‌زوماب و سایر داروها می‌رسند که میزان‌های موفقیت متغیری به دست می‌آید. بیماران عموماً به بیماری مزمن پیوند علیه میزبان (پس از ۱۰۰ روز) پیشرفت می‌کنند و از آن پس به دوره‌های متغیری از درمان نیاز خواهند داشت. با این حال، برخلاف پیوند اعضای توپر، بیشتر بیماران پیوند سلول بنیادی قادرند تا نهایتاً به هنگام برطرف شدن بیماری پیوند علیه میزبان (معمولاً ۲–۱ سال پس از عمل پیوند) داروهای سرکوب کننده ایمنی را قطع نمایند.

اختلالات خودایمن

میزان تأثیر داروهای سرکوب کننده ایمنی در اختلالات خودایمن بسیار متغیر است. با این وجود، توسط درمان سرکوب کننده ایمنی، در بسیاری از موارد کم‌خونی همولیتیک خودایمن، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک، دیابت نوع ۱، تیروئیدیت هاشیموتو و آرتریت گیجگاهی، می‌توان موجب فرونشینی بیماری شد. همچنین غالباً در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک، گلومرولونفریت حاد، مهارکننده‌ها (یا آنتی‌بادی‌های) فاکتور اکتسابی

1. haplotype

VIII، آرتریت روماتوئید، میوپاتی التهابی، اسکلرودرمی و برخی اختلالات خودایمن خاص دیگر، بهبود واضحی مشاهده می‌شود.

در حال حاضر، درمان سرکوب‌کننده ایمنی به کمک سیکلوسپورین (یا سیرولیموس به عنوان جایگزین) برای درمان آسم شدید مزمن به کار می‌رود (فصل ۲۰ را ببینید). Omalizumab (آنتی‌بادی ضد IgE) برای درمان آسم شدید تأیید شده است. (قسمت قبلی را ببینید). همچنین تاکرولیموس به منظور درمان هپاتیت فعال مزمن خودایمن و اسکلروز متعدد در مراحل تحقیقاتی بالینی قرار دارد و فایده قطعی اینترفرون β(IFN-β) به اثبات رسیده است.

■ درمان تعدیل کننده ایمنی

زمینه مهمی در فارماکولوژی (که هنوز در مرحله تحقیقاتی می‌باشد) ساختن داروهایی است که به جای سرکوب نمودن پاسخ ایمنی، آن را تعدیل نمایند. منطق حاکم بر این رویکرد، افزایش احتمالی میزان پاسخ‌دهی ایمنی توسط این داروها در بیمارانی است که دچار نقص ایمنی گزینشی یا فراگیر هستند. به نظر می‌رسد کاربرد اصلی این داروها، در بیماری‌های نقص ایمنی، بیماری‌های عفونی مزمن و سرطان باشد. اپیدمی ایدز، تمایل به ساختن داروهای تعدیل کننده ایمنی مؤثرتر را بسیار افزایش داده است.

سیتوکین‌ها

سیتوکین‌ها یک گروه بزرگ و ناهمگن از پروتئین‌های واجد عملکردهای گوناگون می‌باشند. برخی از آنها، پروتئین‌های تنظیم کننده ایمنی هستند که توسط لکوسیت‌ها ساخته شده‌اند و نقش‌های متقابل متعددی را در عملکرد سیستم ایمنی و در کنترل خون‌سازی ایفا می‌کنند. سیتوکین‌هایی که به وضوح شناسایی شده‌اند، در جدول ۲-۵۵ خلاصه گشته‌اند. در اکثر موارد، سیتوکین‌ها تأثیرات خود را از طریق گیرنده‌های سطح سلول در سلول‌های هدف مربوطه اعمال می‌نمایند و ظاهراً به نحوی مشابه هورمون‌ها عمل می‌کنند. در سایر موارد، سیتوکین‌ها ممکن است تأثیرات ضدتکثیری و ضدمیکروبی و ضدتوموری داشته باشند.

اولین گروه از سیتوکین‌ها که کشف شد، اینترفرون‌ها بودند. سپس عوامل تحریک کننده کلنی (CSFs، که در فصل ۳۳ نیز مورد بحث قرار گرفته) کشف شدند. گروه اخیر، تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان را تنظیم می‌کنند. اکثر سیتوکین‌های اخیراً کشف شده، تحت عنوان اینترلوکین‌ها (ILs) ، طبقه‌بندی و برحسب ترتیب کشف، شماره‌گذاری شده‌اند. سیتوکین‌های دارویی، با استفاده از روش‌های کلون کردن ژن‌ها (gene cloning) تولید می‌شوند.

اغلب سیتوکین‌ها (از جمله TNFα، IFNγ، IL-2، G-CSF و GM-CSF) نیمه عمرهای بسیار کوتاهی (در حد چند دقیقه) در سرم دارند. روش معمول تجویز زیرجلدی آنها موجب آزادشدن آهسته‌تر به گردش خون و طولانی‌ترشدن مدت فعالیت آنها می‌شود. هر سیتوکینی دارای اثر سمی ویژه خویش است، اما برخی از موارد مشترک هستند. مثلاً IL-2، IFNβ، IFNγ ، TNFα و IFNα ، همگی موجب تب، علایم شبه آنفلوانزا، بی‌اشتهایی، ضعف و بی‌حالی خواهند شد.

اینترفرون‌ها پروتئین‌هایی هستند که در حال حاضر در سه خانواده جای می‌گیرند: **IFN-α**، **IFN-β** و **IFN-γ**. اینترفرون آلفا و اینترفرون بتا شامل اینترفرون‌های نوع I هستند، یعنی پروتئین‌های پایدار در محیط اسیدی که بر گیرنده مشابه در سلول‌های هدف اثر می‌گذارند. اینترفرون گاما، یک نوع اینترفرون نوع II و ناپایدار در اسید است که بر روی یک گیرنده مشابه در سلول‌های هدف اثر می‌گذارند. اینترفرون‌های نوع I معمولاً توسط عفونت‌های ویروسی القا می‌شوند و لکوسیت‌ها IFN-α تولید می‌کنند. فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال، IFN-β تولید می‌کنند. اینترفرون گاما معمولاً فرآورده لنفوسیت‌های T فعال شده است.

اینترفرون‌ها با گیرنده‌های سلولی تعامل می‌کنند تا طیفی از اثرات ظاهر شوند که به نوع سلول و نوع اینترفرون بستگی دارند. اینترفرون‌ها (به ویژه اینترفرون گاما) ویژگی‌های افزایش دهنده ایمنی را نشان می‌دهند که مشتمل است بر افزایش عرضه‌ی آنتی‌ژن و فعال‌سازی ماکروفاژ، سلول NK و لنفوسیت T سیتوتوکسیک. همچنین اینترفرون‌ها تکثیر سلول‌ها را مهار می‌کنند. در مورد این ویژگی، اینترفرون آلفا و بتا از اینترفرون گاما قوی‌تر هستند. یک تأثیر مهم دیگر اینترفرون‌ها، افزایش بروز مولکول‌های MHC بر سطح سلول‌ها است. در حالی که هر سه نوع اینترفرون، مولکول‌های MHC کلاس I را القا می‌کنند، تنها اینترفرون گاما بروز کلاس II را القا می‌کند. در سلول‌های گلیال، اینترفرون بتا تأثیر معکوس دارد و عملاً ممکن است عرضه‌ی آنتی‌ژن را در داخل دستگاه عصبی کاهش دهد.

IFN-α جهت مصرف بالینی در نئوپلاسم‌های گوناگون از جمله لوسمی سلول مویی، لوسمی میلوژن مزمن، ملانوم بدخیم، سارکوم کاپوزی و درمان عفونت‌های هپاتیت B و C مورد تأیید قرار گرفته است. همچنین تأثیر آن به عنوان یک داروی ضدسرطان در کارسینوم سلول کلیوی، سندرم کارسینوئید و لوسمی سلول T نشان داده شده است. اینترفرون بتا جهت استفاده در اسکلروز متعدد نوع عودکننده، مورد تأیید قرار گرفته است. اینترفرون گاما جهت درمان بیماری گرانولوماتوی مزمن و اینترلوکین ۲ جهت درمان کارسینوم متاستاتیک سلول کلیوی و ملانوم بدخیم، مورد تأیید قرار گرفته است. در حال حاضر،

جدول ۴-۵۵. سیتوکین‌ها

سیتوکین	ویژگی‌ها
اینترفرون α	ضدویروس، انکوستاتیک، فعال کننده سلول‌های NK
اینترفرون β	ضدویروس، انکوستاتیک، فعال کننده سلول‌های NK
اینترفرون γ	ضدویروس، انکوستاتیک، فعال کننده (تنظیم کننده افزایشی) و ترشح شده از سلول‌های TH1، سلول‌های CTL، NKها و ماکروفاژها
اینترلوکین ۱	فعال کردن سلول T، تکثیر و تمایز سلول B
اینترلوکین ۲	تکثیر سلول T، فعال کردن $T_{H}1$ ، NK، LAK
اینترلوکین ۳	تکثیر و تمایز پیش‌سازهای خون‌ساز
اینترلوکین ۴	فعال کردن $T_{H}2$ و CTL، تکثیر سلول B
اینترلوکین ۵	تکثیر ائوزینوفیل، تکثیر و تمایز سلول B
اینترلوکین ۶	HCF، تکثیر $T_{H}2$، CTL و سلول B
اینترلوکین ۷	تکثیر CTL، NK، LAK و سلول B، تحریک پیش‌ساز تیموسی
اینترلوکین ۸	کموتاکسی نوتروفیل، پیش‌التهابی
اینترلوکین ۹	تکثیر سلول T
اینترلوکین ۱۰	سرکوب $T_{H}1$،فعال کردن CTL، تکثیر سلول B
اینترلوکین ۱۱	تکثیر مگاکاریوسیت، تمایز سلول B
اینترلوکین ۱۲	تکثیر و فعال کردن $T_{H}1$ و CTL
اینترلوکین ۱۳	تعدیل عملکرد ماکروفاژ، تکثیر سلول B
اینترلوکین ۱۴	تکثیر و تمایز سلول B
اینترلوکین ۱۵	فعال کردن $T_{H}1$، CTL و NK/LAK، گسترش ذخیره حافظه‌ای سلول T
اینترلوکین ۱۶	کموتاکسی لنفوسیت T، سرکوب نسخه‌برداری HIV
اینترلوکین ۱۷	تولید سیتوکین سلول استرومایی
اینترلوکین ۱۸	القای پاسخ $T_{H}1$
اینترلوکین ۱۹	پیش‌التهابی
اینترلوکین ۲۰	ایجاد تمایز پوستی
اینترلوکین ۲۱	تکثیر سلول‌های T فعال شده، بلوغ سلول‌های NK
اینترلوکین ۲۲	تنظیم کننده سلول‌های $T_{H}2$
اینترلوکین ۲۳	تکثیر سلول‌های $T_{H}1$ حافظه‌ای
اینترلوکین ۲۴	القای آپوپتوز تومور، القای پاسخ $T_{H}1$
اینترلوکین ۲۷	سلول‌های CD4 اولیه را برای تولید اینترفرون گاما تحریک می‌کند.
اینترلوکین ۲۸ و ۲۹	ضدویروس، اثرات شبه اینترفرون
اینترلوکین ۳۰	بخش p28 از IL-27
اینترلوکین ۳۱	در افزایش حساسیت نوع ۱ و پاسخ‌های $T_{H}2$ شرکت می‌کند.
اینترلوکین ۳۲	در التهاب شرکت می‌کند.
اینترلوکین ۳۴	تحریک تکثیر مونوسیت‌ها از طریق گیرنده‌ی CSF-1 (CSF-1R)
اینترلوکین ۳۵	تحریک سلول‌های T تنظیمی $iT_{R}35$
فاکتور نکروز توموری α (TNF-α)	انکوستاتیک، فعال کردن ماکروفاژ، پیش‌التهابی
فاکتور نکروز توموری β (TNF-β)	انکوستاتیک، پیش‌التهابی، کموتاکسی
فاکتور محرک رشد کولونی گرانولوسیت (G-CSF)	تولید گرانولوسیت
فاکتور محرک رشد گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF)	تولید گرانولوسیت، منوسیت، ائوزینوفیل
فاکتور محرک رشد ماکروفاژ (M-CSF)	تولیدمنوسیت، فعال کردن منوسیت
اریتروپوئیتین (اپوتین، Epo)	تولید سلول قرمز
ترومبوپوئیتین (TPO)	تولید پلاکت

HCF، کوفاکتور خون‌ساز، LAK، سلول‌های کشنده‌ی فعال شده توسط لنفوکاین
توجه: بسیاری از فعالیت‌های اینترلوکین‌ها با یکدیگر تداخل داشته و از هم تأثیر می‌پذیرند.

بررسی‌های بالینی متعددی بر روی سیتوکین‌های دیگر شامل IL-1، IL-3، IL-4، IL-6، IL-10، IL-11 و IL-12 در حال انجام می‌باشد. سمیت‌های اینترفرون‌ها شامل تب، لرز، بی‌حالی، درد عضلانی، سرکوب مغز استخوان، سردرد و افسردگی می‌باشند که می‌توانند باعث محدودیت شدید در مصرف آنها شوند.

عامل نکروز تومور آلفا (TNF-α) به طور وسیعی جهت درمان بدخیمی‌های گوناگون مورد آزمایش قرار گرفته ولی به دلیل سمیت‌های محدودکننده‌ی دوز مصرفی، نتایج ناامیدکننده‌ای داشته است. یک مورد استثناء، مصرف دوز بالای آن به صورت داخل شریانی، برای ملانوم بدخیم و سارکوم بافت نرم دست‌ها و پاها بوده است. در این اختلالات، میزان پاسخ‌دهی بیش از ۸۰٪ گزارش شده است.

دنی‌لوکین دیفتیتوکس[1] یک IL-2 متصل به توکسین دیفتری می‌باشد که جهت درمان بیماران مبتلا به لنفوم سلول T جلدی $CD25^+$ تجویز می‌شود. IL-12 و GM-CSF نیز اثرات کمکی به

1. Denileukin diftitox

واکسن‌ها نشان داده‌اند. GM-CSF بسیار جالب توجه است، زیرا باعث تحریک سلول‌های حرفه‌ای ارائه کننده آنتی‌ژن (مثل سلول‌های دندریتیک) می‌شود. این سلول‌ها برای شروع پاسخ‌های اولیه لنفوسیت T که اختصاصی آنتی‌ژن هستند لازم‌اند. شواهدی وجود دارند مبنی بر این که GM-CSF می‌تواند خود یک پاسخ ایمنی ضدتومور را بر انگیزد که موجب پسرفت تومور در ملانوم و سرطان پروستات می‌شود.

باید تأکید شود، که اثرات متقابل سیتوکین با سلول‌های هدف، غالباً منجر به آزادشدن زنجیره‌ای از سیتوکین‌های درون‌زاد متفاوت (که تأثیرات خود را به صورت متوالی یا همزمان اعمال می‌کنند) می‌شود. به عنوان نمونه، تماس قبلی با IFNγ، تعداد گیرنده‌های سطح سلول‌های هدف را برای TNFα افزایش می‌دهد. درمان با IL-2، القا کننده تولید TNFα است، در حالی که درمان با IL-12، القاگر ساخت IFNγ می‌باشد.

■ واکنش‌های ایمونولوژیک به داروها و آلرژی دارویی

مکانیسم ایمنی پایه و روش‌هایی که آن را می‌توان توسط داروها تضعیف یا تحریک نمود، در قسمت‌های قبل از این فصل مورد بحث قرار گرفتند. داروها، سیستم ایمنی را به شکل‌هایی نامطلوب نیز فعال می‌کنند، که به صورت واکنش‌های دارویی ناخواسته ظاهر می‌شود. این واکنش‌ها را عموماً در یک طبقه‌بندی وسیع تحت عنوان «آلرژی دارویی» گردآوری می‌کنند. از این جهت، بسیاری از واکنش‌های دارویی مثلاً در برابر پنی‌سیلین، یدیدها، فنی‌توئین و سولفونامیدها، ذاتاً ماهیت آلرژیک دارند. این واکنش‌های دارویی به صورت بثورات پوستی، ادم، واکنش‌های آنافیلاکتوئید، گلومرولونفریت، تب، و ائوزینوفیلی نمایان می‌شوند.

واکنش‌های دارویی با واسطه پاسخ‌های ایمنی، ممکن است مکانیسم‌های متفاوتی داشته باشند؛ بنابراین، هر یک از چهار گروه عمده افزایش حساسیت (Hypersensitivity) که پیش از این بحث شد، می‌تواند با یک واکنش آلرژی دارویی همراه باشد:

- **نوع ۱**: واکنش‌های آلرژیک حاد به واسطه IgE در برابر نیش‌ها، گرده‌های گل‌ها و داروها ایجاد می‌شوند، از جمله آنافیلاکسی، کهیر، و آنژیوادم. IgE به ماست‌سل‌های بافتی و بازوفیل‌های خون متصل می‌شود و پس از تعامل با آنتی‌ژن، این سلول‌ها میانجی‌های قوی را آزاد می‌کنند.
- **نوع ۲**: داروها اغلب موجب تغییر پروتئین‌های میزبان شده و بدین ترتیب پاسخ‌های آنتی‌بادی به پروتئین تغییریافته را برمی‌انگیزند. این پاسخ‌های آلرژیک شامل IgG یا IgM هستند که در آنها آنتی‌بادی به یک سلول میزبان متصل می‌شود که سپس مورد لیز وابسته به کمپلمان یا سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) قرار می‌گیرد.
- **نوع ۳**: داروها می‌توانند باعث بیماری سرم شوند، که مشتمل بر مجموعه‌های ایمنی حاوی IgG متصل شده به آنتی‌ژن خارجی بوده، و یک واسکولیت وابسته به کمپلمان در دستگاه‌های متعدد بدن می‌باشد که ممکن است منجر به کهیر نیز شود.
- **نوع ۴**: آلرژی با واسطه سلولی که مکانیسم مسئول درماتیت آلرژیک تماسی ناشی از داروهای موضعی یا سفتی پوست در محل آنتی‌ژن تزریق شده به صورت داخل جلدی می‌باشد.

در تعدادی از واکنش‌های دارویی، چندین واکنش افزایش حساسیتی ممکن است به طور همزمان متظاهر شوند. برخی واکنش‌های نامطلوب در برابر داروها ممکن است به غلط به عنوان آلرژی یا ایمنی قلمداد شوند، در حالی که در واقع حالات نقصان ژنتیک یا ایدیوسنکرازی بوده و به واسطه مکانیسم‌های ایمنی ایجاد نشده‌اند (مثلاً همولیز ناشی از پریماکین در کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز، یا کم‌خونی آپلاستیک ناشی از کلرامفنیکل) (شکل ۶–۵۵ را ببینید).

آلرژی دارویی فوری (نوع ۱)

آلرژی نوع ۱ (فوری) نسبت به داروهای خاص، زمانی روی می‌دهد که دارو - که خود قادر به القای پاسخ ایمنی نیست - به صورت کووالان به یک پروتئین ناقل میزبان (هاپتن) متصل می‌گردد. هنگامی که این پدیده روی دهد، سیستم ایمنی، مجموعه دارو - هاپتن را به عنوان «خودی تغییریافته» تلقی کرده و با تولید آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی برای دارو - هاپتن پاسخ می‌دهد. مشخص نشده که چرا برخی افراد، پاسخ IgE به یک دارو ایجاد می‌کنند در حالی که سایرین با IgG پاسخ می‌دهند. تحت تأثیر IL-4، IL-5 و IL-13 مترشحه از سلول‌های T_H2، سلول‌های B اختصاصی برای هر دارو، آنتی‌بادی IgE ترشح می‌کنند. مکانیسم افزایش حساسیت فوری با واسطه IgE، در شکل ۵–۵۵ نشان داده است.

متصل شدن آنتی‌بادی IgE به گیرنده‌های Fc (FcεR) با میل ترکیبی زیاد، روی بازوفیل‌های خون یا معادل بافتی (ماست‌سل‌ها) زمینه را جهت یک واکنش آلرژیک حاد مهیا می‌سازد. مهم‌ترین مکان‌های مربوط به توزیع ماست‌سل، شامل پوست، اپی‌تلیوم بینی، ریه و دستگاه گوارش می‌باشند. هنگامی که داروی مسئول مجدداً وارد بدن می‌شود، به مولکول‌های IgE بر روی سطح لکوسیت‌های بازوفیل و ماست‌سل‌های حساس شده، اتصال یافته و ارتباط متقابل ایجاد می‌کند، تا واسطه‌های شیمیایی (مثلاً هیستامین، لکوترین‌ها؛ فصل‌های ۱۶ و ۱۸ را ببینید) را از گرانول‌ها آزاد نمایند. آزادشدن واسطه شیمیایی در ارتباط با جریان ورودی کلسیم و کاهش

cAMP داخل سلولی در ماست‌سل می‌باشد. بسیاری از داروهایی که آزادشدن واسطه شیمیایی را مهار می‌نمایند، ظاهراً از طریق مکانیسم cAMP عمل می‌کنند (مثلاً کاتکول‌آمین‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، تئوفیلین)، داروهای دیگر آزادسازی هیستامین را بلوک می‌کنند و سایر داروها هم گیرنده‌های هیستامین را مسدود می‌نمایند. سایر مواد مؤثر بر عروق (وازواکتیو) مثل کینین‌ها نیز ممکن است طی آزادسازی هیستامین، تولید شوند. این واسطه‌ها موجب شل شدن سریع عضله صاف عروقی، افزایش تراوایی عروق، افت فشارخون، ادم و انقباض برونش‌ها می‌گردند.

درمان دارویی آلرژی فوری

می‌توان فرد را از لحاظ حساسیت احتمالی به یک دارو توسط یک آزمایش خراش ساده (یعنی با استعمال یک محلول فوق‌العاده رقیق دارو به پوست و ایجاد یک خراش توسط نوک یک سوزن) امتحان نمود. در صورت وجود آلرژی، غالباً قرمزی (افزایش جریان خون) و برجستگی (ادم)، فوراً (ظرف ۱۵-۱۰ دقیقه) ایجاد خواهند شد. اما ممکن است با وجود ازدیاد حساسیت IgE نسبت به یک هاپتن یا یک محصول متابولیک از دارو، - به ویژه اگر بیمار تحت درمان با استروئیدها یا آنتی‌هیستامین‌ها باشد - آزمون پوستی منفی باشد.

داروهایی که پاسخ‌های آلرژیک را تعدیل می‌نمایند، در اتصالات چندی از این زنجیره حوادث عمل می‌کنند. پردنیزون که غالباً در واکنش‌های آلرژیک شدید به کار می‌رود، سرکوب کننده ایمنی بوده و تکثیر کلون‌های تولیدکننده IgE را متوقف کرده و تولید IL-4 توسط سلول‌های T کمک کننده در پاسخ به IgE را مهار می‌نمایند، زیرا گلوکوکورتیکوئیدها عموماً برای لنفوسیت‌ها توکسیک می‌باشند. در بازوی وابران (محرکه) پاسخ آلرژیک، ایزوپروترنول، اپی‌نفرین و تئوفیلین سبب کاهش آزادسازی واسطه‌های شیمیایی از ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها شده و موجب اتساع برونش می‌گردند. اپی‌نفرین (برخلاف هیستامین عمل می‌کند) موجب اتساع عضله صاف برونشیولی و انقباض عضله عروقی می‌شود که در نتیجه، هم انقباض برونش‌ها و هم افت فشارخون برطرف می‌گردد. *همان طور که در فصل ۸ گفته شد، اپی‌نفرین داروی انتخابی در واکنش‌های آنافیلاکتیک است.* آنتی‌هیستامین‌ها به صورت رقابتی هیستامین را مهار می‌نمایند (که در غیر این صورت موجب تنگی برونش و افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها در اعضای انتهایی می‌شد). گلوکوکورتیکوئیدها نیز می‌توانند آسیب و ادم بافتی را در بافت‌های ملتهب کاهش داده، همچنین سبب تسهیل اعمال کاتکول آمین‌ها در سلول‌هایی شوند که احتمالاً نسبت به اپی‌نفرین یا ایزوپروترنول مقاوم گردیده‌اند. چندین دارو با هدف مهار ساخت لکوترین‌ها وجود دارند و ممکن است در اختلالات التهابی و آلرژیک حاد مفید واقع شوند (فصل ۲۰ را ببینید).

حساسیت‌زدایی نسبت به داروها

هنگامی که داروهای جانشین مناسبی در دسترس نباشد، برخی داروها (مثلاً پنی‌سیلین یا انسولین) را می‌بایست جهت بیماری‌های تهدیدکننده‌های حیات، حتی با وجود اطلاع از حساسیت آلرژیک، مورد استفاده قرار داد. در چنین مواردی، گاهی اوقات می‌توان با شروع دوزهای بسیار کوچک از دارو و افزایش تدریجی آن طی چند ساعت تا چند روز، به حد طیف کامل درمانی، حساسیت‌زدایی (کاهش حساسیت[1] هم خوانده می‌شود) نمود (فصل ۴۳ را ببینید). این عمل خطرناک است و باید تحت نظارت مستقیم پزشکی با اپی‌نفرین در دسترس برای تزریق فوری انجام شود، چرا که ممکن است قبل از نیل به حساسیت‌زدایی، آنافیلاکسی اتفاق افتد. تصور می‌شود که با تجویز آهسته و پیشرونده، دارو به تدریج به تمامی مولکول‌های IgE در دسترس بر روی ماست‌سل‌ها متصل شده و گرانول‌ها را به تدریج تخلیه نماید. پس از آنکه تمامی IgE موجود بر سطح است سل‌ها متصل شد سلول‌ها تهی از گرانول شدند، دوز درمانی داروی موردنظر را می‌توان با حداقل بروز واکنش ایمنی تجویز نمود. بنابراین، یک بیمار فقط در طی تجویز دارو «حساسیت‌زدایی» می‌شود.

واکنش‌های خودایمن نسبت به داروها (نوع ۲)

برخی سندرم‌های خودایمن خاص می‌توانند توسط دارو القا شوند. نمونه‌هایی از این پدیده عبارتند از لوپوس اریتماتوی سیستمیک متعاقب درمان با هیدرالازین یا پروکائین‌آمید، "هپاتیت لوپوئید" ناشی از حساسیت به مواد مسهل، کم‌خونی همولیتیک خودایمن ناشی از مصرف متیل دوپا، پورپورای ترمبوسیتوپنی ناشی از مصرف کینیدین و آگرانولوسیتوز ناشی از داروهای مختلف. همان گونه که در سایر فصول این کتاب اشاره شد، تعدادی از داروها با واکنش‌های نوع ۱ و ۲ همراه هستند. در این حالات خودایمن ناشی از دارو، آنتی‌بادی‌های IgG به بافت تحت تأثیر دارو متصل شده و توسط سیستم کمپلمان یا سلول‌های فاگوسیت‌کننده‌ی واجد گیرنده‌های Fc تخریب می‌شوند. خوشبختانه، واکنش‌های خودایمن در برابر داروها، معمولاً ظرف چند ماه پس از قطع مصرف داروی مسئول فروکش می‌نمایند. درمان سرکوب کننده ایمنی تنها هنگامی لازم است که پاسخ خودایمن به طور غیرمعمول شدید باشد.

بیماری سرم و واکنش‌های واسکولیت (نوع ۳)

واکنش‌های ایمونولوژیک نسبت به داروها که منجر به بیماری سرم (serum sickness) می‌شوند، در مقایسه با پاسخ‌های آنافیلاکسی فوری، شایع‌تر می‌باشد. اما افزایش حساسیت‌های نوع II و نوع III

1. Hyposensitization

اغلب همپوشانی دارند. تظاهرات بالینی بیماری سرم عبارتند از بثورات پوستی کهیری یا اریتماتو، درد یا التهاب مفاصل، لنفادنوپاتی، گلومرونفریت، ادم محیطی و تب. این واکنش‌ها عموماً ۱۲-۶ روز طول می‌کشند و معمولاً هنگامی که داروی مسئول دفع می‌شود، فروکش می‌کنند. معمولاً آنتی‌بادی‌های گروه IgM یا IgG دخیل می‌باشند. مکانیسم آسیب بافتی عبارت است از تشکیل مجموعه ایمنی و رسوب آن بر غشاهای پایه (مثلاً در ریه، کلیه) و سپس، فعال شدن کمپلمان و ارتشاح لکوسیت‌ها که موجب تخریب بافتی می‌گردد. گلوکوکورتیکوئیدها در تخفیف دادن واکنش‌های شدید بیماری سرم نسبت به داروها، مفید واقع می‌شوند. در موارد شدید، پلاسمافرز نیز می‌تواند داروی مسئول و مجموعه‌های ایمنی را از گردش خون خارج سازد.

واسکولیت ایمنی نیز ممکن است از داروها ناشی شود. سولفونامیدها، پنی‌سیلین، تیواوراسیل، داروهای ضدتشنج و یدیدها، همگی در شروع التهاب عروقی ناشی از ازدیاد حساسیت، مسئول قلمداد شده‌اند. اریتم مالتی فورم یک اختلال خفیف واسکولیت پوستی است که شاید ثانویه به حساسیت دارویی ایجاد شود. سندرم Stevens-Johnson احتمالاً شکل شدیدتری از این واکنش ازدیاد حساسیتی است و مشتمل بر اریتم مالتی فرم، آرتریت، نفریت، اختلالات دستگاه عصبی مرکزی و میوکاردیت می‌باشد؛ این سندرم، در بسیاری موارد در ارتباط با درمان توسط سولفونامیدها بوده است. تجویز آنتی‌بادی‌های دودمانی یا چنددودمانی غیرانسانی نظیر پادزهر مار زنگی، ممکن است موجب بیماری سرم شود.

واکنش‌های با واسطه سلولی (نوع ۴)

افزایش حساسیت نوع ۴، ۴۸-۲۴ ساعت بعد از تماس با آلرژن ایجاد می‌شود و بنابراین افزایش حساسیت تأخیری (DTH) نام دارد. مثل بقیه واکنش‌های افزایش حساسیت دارویی، دارو به صورت شیمیایی با بافت میزبان واکنش می‌دهد تا آنتی‌ژن جدیدی ایجاد کند. با اولین تماس با آلرژن (دارو)، سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن پاسخ اختصاصی سلول T به آن آلرژن را تحریک می‌کنند. این عمل ۲-۱ هفته طول می‌کشد. با دومین تماس و نیز تماس‌های بعدی، سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن مشتق از بافت که در تماس با آنتی‌ژن‌های جدید (پروتئین تغییریافته میزبان با آلرژن) بودند، کموکین‌ها و سیتوکین‌ها را ترشح می‌کنند که به سلول‌های T خاطره‌ای در محل تماس مجدد با آلرژن حمله می‌کنند. این پروسه تنها ۴۸-۲۴ ساعت طول می‌کشد. لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن مثل ماکروفاژها در این محل تجمع می‌کنند و سبب سفتی، قرمزی و تورم می‌شوند. افزایش حساسیت تماسی شکلی از DTH است و هنگامی رخ می‌دهد که یک آلرژن، DTH را بر پوست اجرا کند که این منجر به Spongiosis می‌شود مثل هنگامی که پماد حاوی یک آلرژن در سطح پوست مالیده شود.

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Abatacept	Orencia
Abciximab	ReoPro
Adalimumab	Humira
Ado-trastuzumab emtansine	Kadcyla
Alefacept	Amevive
Alemtuzumab	Campath
Alirocumab	Praluent
Anakinra	Kineret
Antithymocyte globulin	Thymoglobulin
Arcitumomab	CEA-Scan
Atezolizumab	Tecentriq
Azathioprine	Generic, Imuran
Basiliximab	Simulect
Belimumab	Benlysta
Bevacizumab	Avastin
Brentuximab vedotin	Adcetris
Canakinumab	Ilaris
Capromab pendetide	ProstaScint
Catumaxomab	Removab
Certolizumab	Cimzia
Cetuximab	Erbitux
Cyclophosphamide	generic
Cyclosporine	Generic, Sandimmune, Restasis
Daclizumab	Zenapax
Daratumumab	Darzalex
Denileukin diftitox	Ontak
Denosumab	Prolia
Dimethyl fumarate	Tecfidera
Eculizumab	Soliris
Etanercept	Enbrel
Everolimus	Afinitor, Zortress
Evolocumab	Repatha
Fingolimod hydrochloride	Gilenya
Glatiramer acetate	Copaxone
Golimumab	Simponi
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin
Immune globulin intravenous [IGIV]	Various
Infliximab	Remicade
Interferon alfa-2a	Roferon
Interferon alfa-2b	Intron-A
Interferon beta-1a	Avonex, Rebif
Interferon beta-1b	Betaseron, Extavia
Interferon gamma-1b	Actimmune
Interleukin-2 (IL-2, aldesleukin)	Proleukin
Ipilimumab	Yervoy
Leflunomide	Arava
Lenalidomide	Revlimid
Lymphocyte immune globulin	Atgam
Mepolizumab	Nucala
Mycophenolate mofetil	Generic, CellCept
Natalizumab	Tysabri
Necitumumab	Portrazza
Nivolumab	Opdivo
Obiltoxaximab	Anthim
Ofatumumab	Arzerra
Omalizumab	Xolair
Palivizumab	Synagis
Panitumumab	Vectibix

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Pegademase bovine (bovine adenosine deaminase)	Adagen
Pegaptanib	Macugen
Peginterferon alfa-2a	Pegasys
Peginterferon alfa-2b	PEG-Intron
Pembrolizumab	Keytruda
Pertuzumab	Perjeta
Pomalidomide	Pomalyst
Ramucirumab	Cyramza
Ranibizumab	Lucentis
Raxibacumab	ABthrax
Reslizumab	Cinqair
Rh_0(D) immune globulin micro-dose	RhoGam, others
Rilonacept	Arcalyst
Rituximab	Rituxan
Scorpion antivenom (equine $(Fab)'_2$)	Anascorp
Siltuximab	Sylvant
Sirolimus	Generic, Rapamune
Tacrolimus (FK 506)	Generic, Prograf, others
Teriflunomide	Aubagio
Thalidomide	Thalomid
Tocilizumab	Actemra
Trastuzumab	Herceptin
Ustekinumab	Stelara
Vedolizumab	Entyvio

*Several drugs discussed in this chapter are available as orphan drugs but are not listed here. Other drugs not listed here will be found in other chapters (see Index).

منابع

General Immunology

Levinson WE: *Review of Medical Microbiology and Immunology*, 13th ed. McGraw-Hill, 2014.

Lubberts E: The IL-23–IL-17 axis in inflammatory arthritis. Nat Rev Rheumatol 2015;11:415.

Murphy KM, Travers P, Walport M (editors): *Janeway's Immunobiology*, 9th ed. Garland Science, 2016.

Sharma P, Allison JP: The future of immune checkpoint therapy. Science 2015;348:56.

Hypersensitivity

Borroni RG: Role of dermatology in pharmacogenomics: Drug-induced skin injury. Pharmacogenomics 2015;16:401.

De Groot AC: New contact allergens: 2008 to 2015. Dermatitis 2015;26:199.

Autoimmunity

Aytan J: Use of biologics in SLE: A review of the evidence from a clinical perspective. Rheumatology 2016;55:775

Cantini F et al: Tailored first-line biologic therapy in patient with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 2016;45:519.

Marzano AV et al: Immune-mediated inflammatory reactions and tumors as skin side effects of inflammatory bowel disease therapy. Autoimmunity 2014;47:146.

Tiligada E et al: The expanding role of immunopharmacology: IUPHAR review 16. Br J Pharmacol 2015;172:4217.

Immunodeficiency Diseases

Sriaroon P, Ballow M: Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am 2015;35:713.

Immunosuppressive Agents

Capron A et al: Intra-cellular immunosuppressive drug monitoring: A step forward towards better therapeutic efficacy after organ transplantation? Pharmacol Res 2016;111:610.

Choi WE, Reddy P: Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. Nat Rev Clin Oncol 2014;11:536.

Lee JH et al: A comprehensive review of the treatment of atopic eczema. Allergy Asthma Immunol Res 2016;8:181.

Sharma P, Scott DG: Optimizing methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: Prior to biologics. Drugs 2015;75:1953.

Waldner M et al: New perspectives on mTOR inhibitors (rapamycin, rapalogs, and TORKinibs) in transplantation. Br J Clin Pharmacol 2016;82:1158.

Antilymphocyte Globulin & Monoclonal Antibodies

Costa AG, Bilezikian JP: How long to treat with Denosumab. Curr Osteoporos Rep 2015;13:415.

Cummings SR: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361:756.

Spain L et al: Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. Cancer Treat Rev 2013;44:51.

Wolf M et al: Peripheral administration of antithymocyte globulins: A review of current literature. Transplant Rev (Orlando) 2013;27:17.

Cytokines

Akdis M et al: Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β and TNF-α: Receptors, functions and roles in diseases. J Allergy Clin Immunol 2016;138:984.

Drug Allergy

Khan DA: Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: Opportunities for the allergist. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;117:115.

Macy E: Practical management of patients with a history of immediate hypersensitivity to common non-beta-lactam drugs. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:4.

Wickner PG, Hong D: Immediate drug hypersensitivity Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:49.

پاسخ مطالعهٔ موردی

گلوکوکورتیکوئیدها (استروئیدها) خط اول درمان بیماری پیوند علیه میزبان هستند. بیماری حاد پیوند علیه میزبان پروسهٔ حملهٔ سلول‌های T دهنده به بافت‌های گیرندهٔ میزبان (مثل پوست) می‌باشد که علیرغم درمان با سرکوب کننده‌های سیستم ایمنی مثل تاکرولیموس رخ می‌دهد. اضافه کردن یک استروئید (مثل پردنیزون) پاسخ سلول T را در بیماری پیوند علیه میزبان در بسیاری از موارد درجه دوم بیماری بهبود می‌بخشد. بخش کاربردهای بالینی داروهای سرکوبگر ایمنی در این فصل را ملاحظه کنید.

فصل

۵۶

مقدمه سم‌شناسی: سم‌شناسی شغلی و محیطی

Daniel T. Teitelbaum, MD*

مطالعهٔ موردی

والدین یک دختر ۶ ساله وی را به بخش اورژانس آورده‌اند. کودک در وضعیت کما به سر می‌برد؛ تاکی‌پنیک (۲۵ بار تنفس در دقیقه) است و تاکی‌کاردی (۱۵۰ ضربان در دقیقه) دارد. بنظر برافروخته می‌آید و پالس‌اکسیمتری از نوک انگشتان وی در هوای طبیعی اتاق (۹۷٪) است. پرسش‌های به عمل آمده از والدین وی نشان می‌دهد که آنها بی‌خانمان بوده و در یک ماشین (ون کوچک) زندگی می‌کنند. به دلیل سرمای هوا، شبها یک اجاق زغال سوز داخل ماشین روشن می‌کنند. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ چه درمانی باید فوراً آغاز شود؟ اگر مادر این کودک، باردار باشد چه اقدامات دیگری باید صورت پذیرد؟

انسان در یک محیط شیمیایی زندگی می‌کند و بسیاری از این مواد شیمیایی را تنفس می‌کند، می‌خورد و از راه پوست جذب می‌کند. سم‌شناسی (توکسیکولوژی) محیطی - شغلی، درباره تأثیرات زیان‌آور عوامل شیمیایی موجود در محیط کار یا زندگی، بر انسان، بحث می‌نماید. در حوزه بالینی، متخصص سم‌شناسی محیطی - شغلی باید بتواند تأثیرات نامطلوب مواجهه با این مواد شیمیایی را تشخیص داده و درمان کند؛ علاوه بر این، برای ارزیابی و شناسایی خطرات مرتبط با مواد شیمیایی که در محیط کار استفاده می‌شوند (یا به محیط زیست انسان‌ها راه می‌یابند)، به سم‌شناس خبره مراجعه می‌شود.

مسائل مرتبط با سم‌شناسی محیطی - شغلی معمولا به‌طور غیر معمولی پیچیده هستند. مواجهات شغلی و محیطی به ندرت به یک مولکول خاص محدود می‌شوند. بیشتر مواد موجود در محیط‌های شغلی یا زیستی به صورت ترکیب یا مخلوط هستند؛ اجزای سازنده این ترکیبات نیز در منابع در دسترس پزشک به خوبی توصیف نشده‌اند. بعلاوه، با وجود اینکه در بسیاری از کشورها، سازمان‌های نظارتی، مشخص کردن مواد خطرناک و اثرات آنها بر سلامتی را ضروری کرده‌اند، اما این موارد غالباً به دلیل مالکیت خصوصی بر اطلاعات اعلام نمی‌شوند و همین امر، شناخت ماهیت و وسعت بیماری مشاهده شده در بیماران مسموم تحت درمان را برای درمانگر دشوار می‌سازد. بسیاری از این مسمومیت‌ها، پیش از ظهور علایم، یک دوره نهفته طولانی‌مدت دارند؛ به همین دلیل وقتی در نهایت بیماری خود را نشان می‌دهد، اثبات مواجهه قبلی و مرتبط دانستن آن با بروز علایم بالینی اغلب به بررسی‌های زیادی نیاز دارد. نظارت بر میزان مواجهه با سموم در محیط کار و زندگی، نسبت به گذشته بیشتر شده است، اما هنوز

کافی نیست؛ به همین دلیل غالباً مشخص کردن وسعت، دوز و مدت زمان مواجهه در جایی که این امور برای شناسایی نوع مسمومیت و درمان آن ضروری هستند، دشوار است.

سم‌شناسی شغلی

سم‌شناسی شغلی با مواد شیمیایی که در محیط کار یافت می‌شوند، سر و کار دارد. تأکید عمده سم‌شناسی شغلی در جهت شناسایی عوامل مسئول، شناخت بیماری‌های حاد و مزمن ناشی از آنها، تعیین وضعیت‌های ممکن برای مصرف بی‌خطر آنها و پیشگیری از جذب مقادیر مضر آنها می‌باشد. در صورتی که سم‌شناس شغلی، پزشک باشد برای درمان بیماری‌های ناشی از مواد شیمیایی نیز به وی مراجعه می‌شود. سم‌شناسان شغلی برنامه‌هایی را برای پایش کارگران در معرض قرار گرفته و محیط کار آنها طراحی و اجرا می‌کنند. همچنین در ضمن فعالیت‌هایشان با متخصصین بهداشت حرفه‌ای و ایمنی کار و پرستاران سلامت شغلی، همکاری نزدیکی دارند.

دستورالعمل‌های اختیاری و محدودیت‌های نظارتی جهت تعیین غلظت‌های ایمن بسیاری از مواد شیمیایی در هوای محیط‌های کاری بسط داده شده‌اند. مؤسسات دولتی و غیردولتی در سرتاسر جهان، قوانین بهداشت و ایمنی محیط کار (از جمله حدود تماس کوتاه‌مدت و بلندمدت) را تدوین کرده‌اند. در ایالات متحده این حدود تماس مجاز (PELs)[1]، پشتوانه قانونی دارند. استانداردهای توزیع شده توسط ادارهٔ سلامت و ایمنی شغلی آمریکا (OSHA) را می‌توان در وب‌سایت ان اداره به آدرس http://osha.gov مشاهده کرد. استانداردهای تدوین شده توسط ادارهٔ سلامت و ایمنی معدن آمریکا (MSHA) نیز در آدرس http://msha.gov موجود است. OSHA علاوه بر قراردادن PELs در نشریات و وب‌سایت خود، استانداردهایی نیز در خصوص برخی از مواد بسیار سمی تدوین کرده است. این استانداردها پس از انجام مطالعات علمی گسترده، مشورت با افراد ذی‌نفع، در نظر گرفتن نظر عموم، و دیگر مراحلی چون چاپ در نشریه *Federal Register* تدوین شده‌اند. این استانداردها جنبهٔ قانونی داشته و کارفرمایانی که از این مواد استفاده می‌کنند، ملزم به رعایت آنها هستند. تمامی استانداردهای مصوب OSHA را می‌توان در وب‌سایت این اداره یافت.

نهادهای مردمی نظیر ACGIH، به صورت دوره‌ای فهرست‌هایی از **مقادیر حد آستانه (TLV)**[2] را برای مواد شیمیایی گوناگون تهیه می‌کنند. این دستورالعمل‌ها به صورت دوره‌ای به روز می‌شوند. در ایالات متحده قوانین نظارتی الزام‌آور نیز، گهگاه با به دست آمدن اطلاعات جدید در خصوص سموم، به روز می‌شوند. با این حال این فرآیند نیاز به نظر ارگان‌های زیادی داشته و جز در شرایط فوق‌العاده، غالباً کند است. در شرایط فوق‌العاده ممکن است تغییرات اضطراری در استانداردها به وجود آید، و پس از انجام اقدامات نظارتی مناسب، یک استاندارد اضطراری موقت منتشر شود. دستورالعمل‌های TLV مصوب ACGIH به عنوان مرجعی برای ارزیابی تماس در محیط کار استفاده می‌شوند. در ایالات متحده این دستورالعمل‌های اختیاری، جایگزین پیروی از الزامات OSHA نخواهد شد. ضمن اینکه پیروی از TLVها الزام قانونی ندارد. فهرست فعلی TLV را می‌توان در وب‌سایت ACGIH به آدرس http://www.acgih.org به دست آورد.

سم‌شناسی محیطی

سم‌شناسی محیطی با تأثیرات بالقوه زیانبار مواد شیمیایی، که به صورت آلودگی‌های محیط زیست به ارگانیسم‌های زنده عرضه می‌شود، سروکار دارد. اصطلاح "*محیط*" همهٔ مجاورات یک ارگانیسم واحد را در بر می‌گیرد، مخصوصاً هوا، خاک و آب. با وجودی که انسان یک گونه هدف واجد اهمیت خاص تلقی می‌شود، سایر گونه‌ها نیز به عنوان هدف‌های بیولوژیک بالقوه، اهمیت قابل ملاحظه‌ای دارند. بررسی علمی علایم مشاهده شده در حیوانات، معمولاً زنگ خطرهای زودهنگامی را در خصوص رخدادهای انسانی قریب‌الوقوع (در نتیجهٔ تأثیرات سمی بر اکوسیستم) به صدا درمی‌آورند.

آلودگی هوا معمولاً حاصل صنعتی شدن، توسعه تکنولوژی و افزایش شهرنشینی می‌باشد. در شرایط نادر، پدیده‌های طبیعی نظیر فعالیت‌های آتشفشانی ممکن است منجر به آلودگی هوا با گازها، بخاراتی و ذراتی که برای انسان مضر هستند، شوند. همچنین انسان ممکن است در معرض مواد شیمیایی مورد استفاده در محیط کشاورزی (مثل آفت‌کش‌ها) یا موجود در محصولات غذایی (مواد شیمیایی که در حین فرآوری به‌صورت پس مانده یا به عنوان جزئی از مواد تشکیل‌دهنده در محصول نهایی باقی می‌مانند) قرار گیرد. در ایالات متحده وظیفهٔ نظارت بر آلاینده‌های هوا، براساس دو مقولهٔ سلامتی و زیبایی‌شناسی، بر عهدهٔ آژانس حفاظت زیست محیطی (EPA) قرار دارد. جداول آلاینده‌های اولیه و ثانویهٔ هوا و دیگر موضوعات مرتبط با آلاینده‌های هوا را می‌توان در وب‌سایت http://www.epa.gov مشاهده کرد. همچنین بسیاری از ایالات آمریکا مقررات خاص خود را دربارهٔ آلاینده‌های هوا دارند، که احتمالاً از مقررات EPA سخت‌گیرانه‌تر است. تعداد زیادی از کشورهای دیگر و برخی سازمان‌های غیردولتی نیز آلاینده‌های هوا را کنترل می‌کنند. در سال‌های گذشته، کشورهای همجوار با

1. Permissble Exposure Limits
2. Threshold Limit Values

مشکلات فرامرزی در خصوص آلودگی آب و هوا مواجه بوده‌اند. ذرات، پرتوزاها، باران اسیدی و مشکلات مشابه، منجر به آلودگی متقاطع آب و هوا در کشورهای مختلف شده است. آلودگی دریا نیز موجب نگرانی راجع به آلوده شدن اقیانوس‌ها شده و بر شیلات برخی کشورها تأثیر گذاشته است. این نوع آلودگی، امروزه موضوع بسیاری از تحقیقات و معاهدات بین‌المللی است.

کمیسیون تخصصی مشترک بین سازمان غذا و کشاورزی ملل متحد و سازمان بهداشت جهانی (FAO/WHO)، در زمینهٔ افزودنی‌های خوراکی، اصطلاح **میزان مصرف روزانه قابل قبول**[1] (ADI) را به این صورت تعریف نموده است: میزان مصرف روزانه یک ماده شیمیایی که در طی یک عمر کامل، ظاهراً فاقد خطر محسوس باشد. این دستورالعمل‌ها با در دسترس قرار گرفتن اطلاعات جدید، مجدداً ارزیابی می‌گردند. در ایالات متحده، FDA و وزارت کشاورزی بر وجود آلاینده‌هایی چون آفت‌کش‌ها، داروها و مواد شیمیایی موجود در غذاها نظارت دارند. فروش مواد غذایی آلوده یا تقلبی از سوی کشورهایی که قانون‌های نظارتی و اجرایی ضعیفی بر تولید غذا و دارو دارند (یا اصلاً چنین قانونی ندارند)، مشکلات بین‌المللی بزرگی به بار آورده است. برای نمونه، اخیراً خوردن مواد غذایی وارداتی از چین (حاوی ملامین) هم در انسان‌ها و هم در حیوانات موجب بروز بیماری شده است.

سم‌شناسی محیط زنده (اکوتوکسیکولوژی)

اکوتوکسیکولوژی مربوط به تأثیرات سمی عوامل فیزیکی و شیمیایی بر روی جمعیت‌ها و اجتماعات زیستی در اکوسیستم‌های مشخص می‌باشد، و مسیرهای جابجا شدن این عوامل و اثرات متقابل آنها با محیط را نیز در بر می‌گیرد. سم‌شناسی سنتی با اثرات سمی روی ارگانیسم‌های واحد سر و کار دارد؛ اما اکوتوکسیکولوژی با تأثیر سموم بر روی جمعیت‌های ارگانیسم‌های زنده یا روی اکوسیستم‌ها سر و کار دارد. اکوتوکسیکولوژی یکی از زمینه‌های پیشگام در تحقیقات سم‌شناسی است.

اصطلاحات و تعریفات سم‌شناسی

خطر[2] و خطر احتمالی[3]

خطر احتمالی عبارت است از توانایی یک عامل شیمیایی در ایجاد آسیب در یک وضعیت یا موقعیت مشخص؛ وضعیت‌های تماس یا نحوه مصرف، ملاحظات عمده به شمار می‌آیند. جهت ارزیابی خطر احتمالی، بایستی در مورد سمیت ذاتی ماده و مقادیری که افراد در معرض تماس با آن می‌باشند، آگاهی کسب گردد. خطر احتمالی اغلب توصیفی مبتنی بر تخمین ذهنی است، نه ارزیابی عینی.

خطر به صورت فرکانس وقوع مورد انتظار یک تأثیر نامطلوب ناشی از قرار گرفتن در معرض یک عامل شیمیایی یا فیزیکی، تعریف می‌شود. برآورد نمودن خطر با استفاده از اطلاعات دوز ـ پاسخ، و بهره‌گیری از ارتباطات مشاهده شده در مورد پاسخ‌های مورد انتظار در دوزهای ایجاد شده طی موقعیت‌های تماس واقعی، صورت می‌گیرد. کیفیت و مناسب بودن داده‌های بیولوژیک مورد استفاده در چنین برآوردهایی، عوامل عمده محدودکننده به شمار می‌آیند. در بسیاری از کشورها، تعیین خطر به یک بخش ضروری از فرآیندهای نظارتی بدل گشته است. با این حال بسیاری از مفروضات دانشمندان ارزیابی خطر، همچنان بدون اثبات باقی مانده است، و تنها مشاهدهٔ پیامدها و علل جمعیتی در طولانی مدت، اساس تأیید اعتبار فناوری‌های جدیدتر ارزیابی خطر را فراهم خواهد کرد.

راه‌های تماس

راه ورود مواد شیمیایی به داخل بدن در موقعیت‌های تماس متفاوت، فرق می‌کند. در شرایط صنعتی، استشمام راه اصلی ورود می‌باشد. راه پوستی نیز کاملاً مهم است اما مصرف خوراکی، راه نسبتاً فرعی به شمار می‌آید. در نتیجه، اقدامات پیشگیری‌کننده عمدتاً جهت حذف جذب از طریق استشمام یا از طریق تماس موضعی طرح‌ریزی می‌شوند. مواد آلوده کننده اتمسفری از طریق استنشاق یا تماس پوستی وارد می‌شوند؛ در مورد آلوده‌کننده‌های آب و خاک، مصرف خوراکی، استنشاق یا تماس پوستی راه‌های اصلی تماس در انسان می‌باشد.

کمیت، طول مدت و شدت تماس

واکنش‌های سمی ممکن است بسته به کمیت، طول مدت و میزان تماس متفاوت باشند. مواجهه با مادهٔ سمی که توسط انسان یا حیوان هدف بلعیده شده است، یک دوز محسوب می‌شود. یک تماس واحد ـ یا تماس‌های متعدد که طی یک دوره زمانی کوتاه از چند ثانیه تا ۱ یا ۲ روز صورت می‌گیرند، نمایانگر تماس حاد (acute exposure) می‌باشد. خوردن مقدار زیادی از ماده‌ای که جذب سریعی دارد (به‌صورت دوز حاد)، حتی در مورد مواردی که مقادیر اندک آن در حالت عادی به وسیلهٔ مکانیسم‌های آنزیمی قابل خنثی‌سازی باشد، با غلبه کردن بر توانایی بدن، می‌تواند موجب مسمومیت شدید و حتی مرگبار شود. همین ماده و با همین مقدار اگر به آهستگی جذب شود، ممکن است موجب مسمومیت اندکی شود (یا اصلاً موجب مسمومیت نشود). این موضوع در مورد تماس با سیانید صادق است. زمانی که مقدار سیانید اندک باشد،

---

1. Acceptable Daily Intake
2. risk
3. hazard

نوعی آنزیم میتوکندریایی به نام رودانس[1]، سیانید را به نحو مؤثری به تیوسیانات که نسبتاً غیرسمی است، تبدیل می‌کند؛ اما ورود ناگهانی مقدار زیادی سیانید به بدن با غلبه بر آنزیم، موجب مرگ می‌شود.

تماس واحد یا متعدد، در صورتی که طی مدت طولانی‌تری رخ دهد، تماس مزمن نامیده می‌شود. در موقعیت‌های شغلی، هم تماس حاد (مانند تخلیه تصادفی) و هم تماس مزمن (لمس مکرر یک مادهٔ شیمیایی) رخ می‌دهد. تماس با مواد شیمیایی موجود در محیط نظیر آلاینده‌های آب و هوا معمولاً به صورت مزمن بوده و منجربه بیماری مزمن می‌شود؛ مانند فاجعهٔ ناشی از متیل جیوه در خلیج میناماتای ژاپن، آزاد شدن ناگهانی مقدار زیادی از یک مادهٔ شیمیایی ممکن است باعث تماس حاد تعداد زیادی از مردم همراه با پیامدهای وخیم یا مرگبار شود. واقعهٔ اسف‌بار بوپال هند، نمونه‌ای از این‌گونه رخدادهاست؛ در این واقعه آزاد شدن متیل ایزوسیانات در یک منطقهٔ پرجمعیت موجب مرگ ۴۰۰۰ نفر و آسیب بیش از ۵۰۰ هزار نفر شد. آزاد شدن دیوکسین در سِوِسوی ایتالیا، موجب آلوده شدن یک منطقهٔ مسکونی با یک مادهٔ آلی پایدار دارای هم اثرات حاد و هم اثرات مزمن شد. اخیراً نیز انفجار دکل‌های حفاری در خلیج مکزیک سبب نشت عظیم نفت شد که احتمالاً تأثیرات سمی طولانی مدتی را بر اکوسیستم منطقهٔ وسیعی بر جای خواهد گذاشت.

ملاحظات محیطی

خصوصیات شیمیایی و فیزیکی معینی، جهت برآورد پتانسیل خطر موجود در سموم محیطی، مهم می‌باشند. علاوه بر اطلاعات مربوط به تأثیرات سمی ارگانیسم‌های متفاوت، آگاهی نسبت به خصوصیات ذیل جهت پیش‌بینی آثار محیطی کمک‌کننده است: قابلیت تجزیه ماده؛ تجمع زیستی ماده؛ انتقال آن و جلوه‌یابی زیستی[2] در طی زنجیره غذایی. (برای مشاهدهٔ یک نمونهٔ کلاسیک که در دریاچه‌های بزرگ رخ می‌دهد به کادر تجمع زیستی و جلوه‌یابی زیستی مراجعه کنید). مواد شیمیایی که تجزیه ضعیفی (از طریق مسیرهای غیرزیستی یا زیستی) دارند، پایایی محیطی داشته و لذا می‌توانند تجمع یابند. نمونه‌هایی از این مواد شیمیایی عبارتند از آلاینده‌های آلی پایا (POP)[3]، بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه، دیوکسین‌ها و فوران‌ها[4] و مواد مشابه. مواد لیپوفیل مانند آفت‌کش‌های ارگانوکلرینی که استفاده از آنها ممنوع شده یا کنار گذاشته شده‌اند، تمایل به تجمع زیستی در چربی بدن دارند که منجر به پس‌مانده‌های بافتی خواهد شد. این پس‌مانده‌ها و متابولیت‌هایشان در طول زمان به تدریج آزاد می‌شوند و عوارض مزمنی نظیر اختلالات درون‌ریز ایجاد می‌کنند. هنگامی که سم وارد زنجیره غذایی شود، از آنجا که یک گونه از سایرین تغذیه می‌کند، جلوه‌یابی زیستی روی داده و سبب تغلیظ شیمیایی در جاندارانی که در قسمت‌های بالاتر زنجیرهٔ غذایی قرار دارند می‌شود. انسان در رأس زنجیره غذایی قرار دارد و در پی تجمع زیستی و جلوه‌یابی زیستی ممکن است در معرض غلظت زیاد مواد آلاینده قرار گیرد. مواد آلوده‌کننده‌ای که وسیعترین آثار محیطی را دارند، تجزیه ضعیفی دارند؛ در آب، خاک و هوا نسبتاً متحرک می‌باشند؛ تجمع زیستی از خود نشان می‌دهند؛ و همچنین جلوه زیستی می‌یابند.

مواد شیمیایی خاص

مواد آلوده‌کننده هوا

آلودگی هوا ممکن است ناشی از بخارات، آئروسل‌ها، دود، ذرات، یا مواد شیمیایی مجزا باشد. پنج ماده اصلی که مسئول حدوداً ۹۸٪ از آلودگی هوا می‌باشند، عبارتند از منواکسیدکربن (حدود ۵۲٪)، اکسیدهای گوگرد (حدود ۱۴٪)، هیدروکربن‌ها (حدود ۱۴٪)، اکسیدهای نیتروژن (حدود ۱۴٪) و ازون، که محصول تجزیه آنهاست و ذرات جامد (حدود ۴٪). کشاورزی به ویژه مزرعه‌های صنعتی در تولید چندین آلایندهٔ هوا نقش دارند، از جمله: ذرات گرد و غبار، آفت‌کش‌های شیمیایی، سولفید هیدروژن و برخی مواد دیگر. منابع این آلاینده‌ها عبارتند از: سوخت‌های فسیلی، حمل و نقل، تولید و دیگر فعالیت‌های صنعتی، تولید نیروی برق، گرم کردن محیط، و دفع ضایعات و غیره. مطالعات انجام شده در هلسینکی و دیگر شهرها نشان داده‌اند که دود کاتالیز نشدهٔ ناشی از خودروها مهم‌ترین منبع آلودگی هوا (در سطح زمین) است. ابداع مبدل کاتالیزوری برای خودروها و اجباری شدن استفاده از آنها در بسیاری از کشورها، موجب کاهش چشم‌گیر آلاینده‌های هوا شده است. علاوه بر این، ممنوعیت استفاده از تترااتیل سرب در بنزین، منجر به یکی از منابع اصلی آلودگی با سرب شده و در نتیجه باعث کاهش مسمومیت کودکان با سرب در مناطق شهری شده است. رواج استفاده از موتورهای دو زمانه برای حمل و نقل در اقتصادهای نوظهور، باعث تولید مقدار زیادی آلایندهٔ هوا در سطح زمین در شهرهای پرجمعیت می‌شود. تولید سوخت‌های دیزلی «پاککم - سولفور» به کاهش آلاینده‌های شهری و جاده‌ای (مانند اکسید گوگرد) کمک می‌کند.

دی‌اکسیدگوگرد و دود ناشی از احتراق ناقص ذغال در ایجاد تأثیرات نامطلوب حاد، مخصوصاً در کودکان، افراد مسن و افراد

1. Rhodanese
2. biomagnification
3. persistent organic pollutants
4. furans

تجمع زیستی و جلوه‌یابی زیستی

اگر میزان دریافت یک ماده آلوده‌کنندهٔ با اثرات طولانی مدت توسط یک موجود زنده بیشتر از توانایی آن موجود زنده در متابولیسم و دفع ماده باشد، مادهٔ مذکور در بافت‌های موجود زنده تجمع می‌یابد، که به آن **تجمع زیستی** گفته می‌شود.

هرچند غلظت مواد آلوده‌کننده در آب می‌تواند عملاً غیرقابل ردیابی باشد، ممکن است حین بالا رفتن در زنجیره غذایی صدها یا هزارها برابر شود. به این حالت **جلوه‌یابی زیستی** گفته می‌شود.

جلوه‌یابی زیستی بی‌فنیل‌های پلی‌کلرنیه (PCBs) در دریاچه‌های بزرگ آمریکای شمالی به وسیله مقادیر زیر که توسط دولت کانادا و سایر منابع منتشر شده‌اند، قابل مشاهده است:

جلوه‌یابی زیستی این ماده در زنجیره غذایی، از فیتوپلانکتون آغاز و به مرغ ماهی‌خوار ختم می‌گردد و به این ترتیب حدود ۵۰,۰۰۰ برابر می‌شود. حیوانات اهلی و انسانها ممکن است از ماهیان دریاچه‌های بزرگ تغذیه کنند که منجر به پس مانده‌های PCB در این گونه‌ها خواهد شد.

منبع	غلظت PCB (ppm)	غلظت در مقایسه با فیتوپلانکتون
فیتوپلانکتون	۰/۰۰۲۵	۱
زئوپلانکتون	۰/۱۲۳	۴۹ /۲
ماهی کوچک (smelt)	۱/۰۴	۴۱۶
ماهی قزل‌آلا	۴/۸۳	۱۹۳۲
مرغ ماهی‌خوار	۱۲۴	۴۹۶۰۰

مبتلا به بیماری‌های قلبی یا تنفسی مؤثر بوده است. آلودگی هوای محیط به عنوان عامل ایجاد بیماری‌های قلبی، برونشیت، بیماری انسدادی ریه، آمفیرم ریوی، آسم برونشی و سرطان ریه یا مجاری هوایی، قلمداد شده است. متون علمی گسترده در زمینه علوم پایه و اپیدمیولوژی بالینی راجع به سم‌شناسی آلاینده‌های هوا منتشر و منجر به تغییراتی در استانداردهای تنظیمی برای آلاینده‌های هوا شده است. برای این مواد، استانداردهای EPA برای محیط عمومی و استانداردهای OSHA برای محیط کار تدوین شده‌اند. استانداردهای هوا برای مونوکسید کربن و ۵ آلایندهٔ مضر دیگر (ذرات معلق، دی‌اکسید نیتروژن، ازون، دی‌اکسید گوگرد و سرب) را می‌توان در آدرس زیر یافت: -http://www.epa.gov/criteria-air pollution

منواکسیدکربن

منواکسیدکربن (CO) یک گاز بی‌رنگ، بی‌طعم، بی‌بو و غیرمحرک[1] است که فراورده فرعی احتراق ناقص می‌باشد. غلظت متوسط CO در اتمسفر حدود ۰/۱ppm است؛ در ترافیک سنگین، غلظت آن ممکن است از ۱۰۰ppm فراتر رود. مقدار تماس مجاز توصیه شده (PEL) در حال حاضر در جدول ۱–۵۶ نشان داده شده است. (آدرس زیر را نیز ببینید.

http://www.osha.gov,StandardNumber1910,1000,table Z-1

الف) مکانیسم عمل – CO به طور محکم اما برگشت‌پذیر با جایگاه‌های اتصال اکسیژن در هموگلوبین ترکیب می‌شود و میل ترکیبی آن برای هموگلوبین حدود ۲۲۰ برابر اکسیژن است. محصول تولیدشده، کربوکسی هموگلوبین، نمی‌تواند اکسیژن را حمل کند. علاوه بر این، حضور کربوکسی هموگلوبین در جداشدن اکسیژن از اکسی‌هموگلوبین باقیمانده اختلال ایجاد می‌کند (اثر بور) و لذا حمل اکسیژن به بافت‌ها را کاهش می‌دهد. اعضایی که بیشترین نیاز را به اکسیژن دارند (مغز، قلب و کلیه‌ها)، آسیب جدی‌تری می‌بینند. در بزرگسالان سالم و غیر سیگاری، مقادیر کربوکسی هموگلوبین کمتر از ۱٪ اشباع است (۱٪ از کل هموگلوبین به شکل کربوکسی هموگلوبین می‌باشد)؛ این میزان به تشکیل درونزاد CO ناشی از کاتابولیسم هم (heme)، نسبت داده شده است. افراد سیگاری، بسته به عادات مصرف دخانیات، ممکن است ۵ الی ۱۰٪ اشباع نشان دهند. در فردی که از هوای حاوی ۰/۱ درصد CO (۱۰۰۰ppm) تنفس کند، میزان کربوکسی هموگلوبین به حدود ۵۰٪ خواهد رسید.

ب) تأثیرات بالینی – علایم اصلی مسمومیت با CO، مربوط به هیپوکسی بوده و به ترتیب ذیل پیشرفت می‌کنند: (۱) اختلال سایکوموتور (روانی – حرکتی)؛ (۲) سردرد و احساس سنگینی در ناحیه گیجگاهی؛ (۳) گیجی و کاهش دقت بینایی؛ (۴) تاکی‌کاردی، تاکی‌پنه، سنکوپ و کما؛ و (۵) کمای عمیق، تشنج، شوک و نارسایی تنفسی. افراد مختلف ممکن است در یک سطح مفروض از کربوکسی هموگلوبین، علایم کاملا متفاوتی بروز دهند. غلظت

1. nonirritating

جدول ۱-۵۶. مقادیر حد آستانه (PEL) جهت برخی حلال‌ها و آلوده کننده‌های شایع هوا برحسب ppm.[1]

ترکیب	PEL(ppm)[2]
بنزن	۱/۰
منواکسیدکربن	۵۰
تتراکلریدکربن	۱۰
کلروفرم	۵۰
دی‌اکسیدنیتروژن	۵
ازن	۰/۱
دی‌اکسیدگوگرد	۵
تتراکلرواتیلن	۱۰۰
تولوئن	۲۰۰
۱،۱، ۱- تری‌کلرواتان	۳۵۰
تری‌کلرواتیلن	۱۰۰

۱) این *PEL*ها را می‌توان در جداول ۱-*Z* و ۲-*Z* موجود در آدرس زیر یافت: *http://www.osha.gov,1910.1000* استانداردهای *OSHA* پیوسته به روز می‌شوند، و خواننده برای دریافت آخرین اطلاعات به وب‌سایت ذکر شده ارجاع داده می‌شود.

۲) *PEL*ها براساس *TWA* هشت ساعته، و برای یک روز کاری ۸ ساعته هستند؛ کارگران می‌توانند بدون داشتن عارضهٔ جانبی با این مقادیر به صورت مکرر تماس داشته باشند.

کربوکسی هموگلوبین کمتر از ۱۵٪ ممکن است باعث سردرد و کسالت شود؛ در غلظت ۲۵٪ بسیاری از کارگران از سردرد، خستگی، کاهش تمرکز و عدم توانایی در انجام حرکات ظریف شکایت می‌کنند. در غلظت حدود ۴۰٪ سنکوپ ممکن است ایجاد شود و در غلظت بیش از ۶۰٪ ممکن است مرگ در اثر آسیب غیرقابل برگشت به مغز و میوکارد قلب روی دهد. تأثیرات بالینی ممکن است با کار سنگین، ارتفاع زیاد، و دمای زیاد محیط تشدید یابد. در حالی که مسمومیت با CO معمولاً به عنوان شکلی از مسمومیت حاد در نظر گرفته می‌شود، شواهدی وجود دارد که تماس مزمن با غلظت‌های کم می‌تواند موجب تأثیرات نامطلوب قلبی و اختلالات عصبی و عاطفی شود. جنین نسبت به تأثیرات ناشی از تماس با CO کاملاً آسیب‌پذیر است. مواجههٔ زن باردار با سطوح بالای CO در دوره‌های حساس تکامل جنین ممکن است باعث مرگ جنین شود. در برخی موارد نیز ممکن است جنین علی‌رغم زنده‌ماندن دچار نقایص شدید و غیرقابل برگشت شود.

پ) درمان – در موارد مسمومیت، دور نمودن شخص از منشأ تماس و حفظ تنفس ضروری می‌باشد؛ بی‌درنگ باید مقدار زیادی اکسیژن با غلظت بالا (آنتاگونیست اختصاصی CO) تجویز شود. در موارد نارسایی تنفسی، تهویهٔ مکانیکی ضروری است. غلظت‌های بالای اکسیژن ممکن است سمی بوده و موجب سندرم زجر تنفسی حاد شود؛ بنابراین درمان بیماران با غلظت‌های بالای اکسیژن باید کوتاه‌مدت باشد. نیمه عمر دفعی CO، در هوای یک اتمسفر اتاق حدود ۳۲۰ دقیقه است؛ با اکسیژن ۱۰۰٪، نیمه عمر حدود ۸۰ دقیقه می‌باشد؛ و با اکسیژن فشار بالا (۳-۲ اتمسفر)، نیمه عمر آن را می‌توان به حدود ۲۰ دقیقه تقلیل داد. گرچه دربارهٔ استفاده از اکسیژن پرفشار در مسمومیت با CO، اختلاف‌نظر وجود دارد، اما در صورت در دسترس بودن، ممکن است مورد استفاده قرار گیرد. استفاده از اکسیژن پرفشار مخصوصاً در درمان مسمومیت زنان باردار با CO توصیه می‌شود. پایین آوردن دمای بدن فرد مسموم، جهت کاهش نیازهای متابولیک مغز نیز مفید است. ادم مغزی ناشی از مسمومیت با CO، به مانیتول و درمان با استروئید پاسخ نمی‌دهد و ممکن است همیشگی باشد. دوره نقاهت در پی درمان مؤثر مسمومیت با CO (حتی از نوع شدید) می‌تواند کامل باشد. اما برخی از بیماران تا مدت‌ها پس از رفع مسمومیت حاد با CO، اختلالات عصبی – روانی و حرکتی نشان می‌دهند.

دی‌اکسید گوگرد

دی‌اکسید گوگرد (SO_2) گاز بی‌رنگ و محرکی است که عمدتاً از طریق احتراق سوخت‌های فسیلی حاوی گوگرد، تولید می‌شود. مقادیر حد آستانه در جدول ۱-۵۶ و وب‌سایت OSHA آورده شده‌اند (http://www.osha.gov,1910.1000,table Z-1)

الف) مکانیسم عمل – در دمای اتاق می‌توان تقریباً در هر لیتر آب، ۲۰۰ گرم SO_2 حل کرد. به دلیل همین قابلیت انحلال بالا، SO_2 در تماس با غشاهای مرطوب، اسیدسولفورو تشکیل می‌دهد که مسئول اثرات محرک شدید آن بر روی چشم‌ها، غشاهای مخاطی و پوست می‌باشد. برآورد می‌شود که حدود ۹۰٪ از SO_2 استنشام شده در مجاری تنفسی فوقانی، محل تأثیر اصلی آن، جذب می‌گردد. استنشام SO_2 سبب تنگ‌شدن و ترشح فراوان موکوس در برونش‌ها (bronchorrhea) می‌شود؛ تغییر تون عضلات صاف و رفلکس‌های پاراسمپاتیک ظاهراً در این واکنش دخیل می‌باشند. نتیجهٔ بالینی آن بروز آسم تحریکی حاد خواهد بود. قرار گرفتن در معرض ۵ppm از SO_2 به مدت ۱۰ دقیقه سبب افزایش مقاومت در برابر جریان هوا در اکثر افراد می‌شود. گزارش شده که تماس با ۱۰ppm-۵ سبب اسپاسم شدید برونش می‌گردد؛ ۲۰-۱۰٪ از جمعیت سالم و جوان بر اساس برآوردها، نسبت به غلظت‌های کمتر از این واکنش نشان می‌دهند. پدیده تطابق‌پذیری با غلظت‌های محرک، در کارگران گزارش شده است. با این حال مطالعات تاکنون آن را تأیید نکرده‌اند. افراد مبتلا به آسم نسبت به SO_2به شکل ویژه‌ای حساس هستند.

ب) تأثیرات بالینی و درمان - علایم و نشانه‌های مسمومیت عبارتند از سوزش چشم‌ها، بینی و گلو، تنگ شدن رفلکسی برونش‌ها و افزایش ترشحات آنها. در مبتلایان به آسم، مواجهه با SO_2 می‌تواند موجب حملهٔ حاد آسم شود. در صورت وقوع تماس شدید، ادم ریوی با شروع تأخیری ممکن است مشاهده شود. تأثیرات تجمعی ناشی از تماس مزمن با غلظت کم SO_2، مخصوصاً در انسان خیلی محسوس نمی‌باشد. اما تماس مزمن با تشدید بیماری مزمن قلبی ریوی در ارتباط بوده است. هرگاه به طور هم‌زمان تماس با ذرات ریز قابل استنشاق و SO_2 روی دهد، توأم شدن مواد آزارنده ممکن است پاسخ تنفسی به سموم را افزایش دهد. معالجه‌ای خاص SO_2 انجام نمی‌گیرد، بلکه بهبود، به مانورهای درمانی مورد استفاده جهت معالجه تحریک مجاری تنفسی و آسم بستگی دارد. آلودگی شدید هوا در برخی شهرها موجب افزایش غلظت SO_2 به همراه افزایش ذرات معلق، و در نتیجه بحران آلودگی هوا شده است؛ این وضعیت موجب افزایش قابل توجه برونشیت حاد در مبتلایان به آسم می‌شود؛ به نظر می‌رسد که کودکان و سالخوردگان در معرض خطر بیش‌تری هستند. منبع اصلی SO_2 در شهرها، سوزاندن ذغال سنگ برای مصارف خانگی و همچنین استفاده در نیروگاه‌ها است. از دیگر علل آن، سوخت‌هایی است که گوگرد زیادی دارند و در حمل و نقل بکار می‌روند. ذغال‌سنگ و سوخت‌های گوگرددار، هر دو سبب تولید ذرات استنشاقی ریز و افزایش مرگ‌ومیر و عوارض قلبی عروقی در شهرها نیز می‌شوند.

اکسیدهای نیتروژن

دی‌اکسید نیتروژن (NO_2) یک گاز محرک قهوه‌ای رنگ است که گاهی اوقات در ارتباط با آتش سوزی‌ها ایجاد می‌شود. این گاز از علفهای تازه نیز ایجاد می‌گردد؛ تماس کشاورزان با NO_2 در محدوده یک سیلو می‌تواند منجر به بیماری «کارگران سیلوپرکن»[1] شود. این بیماری یک شکل شدید از سندرم زجر تنفسی حاد است که می‌تواند کشنده باشد. این بیماری امروزه نادر است. معدن‌چیانی که در معرض دود حاصل از تجهیزات دیزلی قرار دارند، تحت تأثیر اکسید نیتروژن دچار عوارض تنفسی شدیدی می‌شوند. امروزه، شایع‌ترین منبع اکسیدهای نیتروژن از جمله NO_2، دود اتومبیل‌ها و کامیون‌ها است. اندازه‌گیری آلاینده‌های هوا در شهرهای پر ترافیک، نقش مهم موتورهای دارای احتراق داخلی در افزایش NO_2 در هوای آلوده‌ی شهرها را نشان داده است. مواجهه با NO_2 با چندین بیماری دستگاه تنفسی، قلبی عروقی و دیگر بیماری‌ها، مرتبط دانسته شده است.

1. Silo-filler`s disease

الف) مکانیسم عمل - NO_2 یک گاز نسبتاً نامحلول و موجب تحریک عمیق ریوی است؛ این گاز می‌تواند موجب ادم ریوی و نوع حاد سندرم زجر تنفسی بزرگسالان (ARDS) شود. استنشاق این گاز به ساختارهای تولیدکننده‌ی سورفاکتانت آسیب رسانده و اتساع روان و بی‌زحمت آلوئول‌ها را مختل می‌سازد. به نظر می‌رسد در تماس‌های حاد خفیف تا متوسط، بیشترین سلولی که آسیب می‌بیند، سلول‌های حبابچه‌ای نوع I هستند. در تماس‌های شدیدتر هر دو نوع I و II سلول‌های حبابچه‌ای آسیب می‌بینند. در صورتی که فقط سلول‌های نوع I آسیب دیده باشند، در صورت استفاده از تجهیزات تهویه‌ی مدرن و داروها، بیمار پس از یک دوره زجر تنفسی حاد، احتمالاً بهبود خواهد یافت. برخی بیماران پس از این آسیب تنفسی دچار آسم غیر آلرژیک یا بیماری «راه هوایی منقبض شده»[2] می‌شوند. اگر سلول‌های حبابچه‌ای نوع I و II، هر دو آسیب شدیدی دیده باشند، تجدید سلول‌های نوع I با اختلال روبرو خواهد شد که منجر به فیبروز پیش‌رونده و در نهایت تخریب برونش و روی هم خوابیدن[3] حبابچه‌ها می‌گردد. این اتفاق موجب بروز دایمی بیماری محدودکننده‌ی تنفسی می‌شود. علاوه بر تأثیر مستقیم و عمیق بر ریه، مواجهه‌ی طولانی‌مدت با غلظت‌های کمتر دی‌اکسید نیتروژن با بیماری‌های قلبی عروقی، افزایش سکته‌ی مغزی و دیگر بیماری‌های مزمن مرتبط دانسته شده است.

مقادیر فعلی PEL برای NO_2 در جدول ۱- ۵۶ آمده است. تماس با ۲۵ ppm در برخی افراد، محرک است؛ ۵۰ ppm چشم‌ها و بینی را به طور متوسط تحریک می‌کند. تماس به مدت یک ساعت با ۵۰ ppm می‌تواند سبب ادم ریوی و احتمالاً ضایعات ریوی تحت حاد یا مزمن شود؛ ۱۰ ppm می‌تواند سبب ادم ریوی و مرگ شود.

ب) تأثیرات بالینی - علایم و نشانه‌های تماس حاد با NO_2 عبارتند از تحریک چشمها و بینی، سرفه، تولید خلط موکوئید یا کف مانند، تنگی نفس و درد قفسه سینه. ادم ریوی ممکن است ظرف ۲- ۱ ساعت ظاهر شود. در برخی افراد، نشانه‌های بالینی ممکن است طی حدوداً ۲ هفته فروکش نماید؛ سپس ممکن است بیمار وارد مرحله ثانویه‌ای از افزایش سریع شدت علایم شود؛ این علایم عبارتند از: عود ادم ریوی و تخریب ناشی از فیبروز برونشیول‌های انتهایی (برونشیولیت انسدادی)[4]. تماس مزمن با ۲۵-۱۰ ppm از NO_2 در حیوانات آزمایشگاهی موجب تغییرات آمفیزماتو شده است؛ بنابراین، اثرات مزمن در انسان نگران‌کننده می‌باشد.

2. Twitchy airway disease
3. Collapse
4. bronchiolitis obliterans

پ) درمان – هیچ درمان اختصاصی جهت مسمومیت حاد با NO_2 وجود ندارد؛ اقدامات درمانی جهت معالجه تحریک ریوی عمیق و ادم ریوی غیر قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این اقدامات عبارتند از حفظ تبادل گاز با اکسیژناسیون و تهویه حبابچه‌ای کافی. درمان دارویی ممکن است شامل گشادکننده‌های برونش، آرامبخش‌ها، و آنتی‌بیوتیک‌ها باشد. رویکردهای جدیدی برای اداره‌ی ARDS ناشی از NO_2 ابداع شده است؛ امروزه در خصوص پروتکل جامع ریوی قابل استفاده در تمام بیماران، اختلاف‌نظرهای قابل توجهی وجود دارد.

ازن و اکسیدهای دیگر

ازن (O_3) یک گاز محرک آبی‌رنگ است که به‌طور عادی در جو زمین یافت شده و در این مکان جاذب مهم اشعه ماوراء بنفش می‌باشد. در سطح زمین، ازن یک آلاینده‌ی مهم است. ازن اتمسفریک از فتولیز اکسیدهای نیتروژن، مواد آلی فرار و CO به وجود می‌آید. این ترکیبات عمدتاً از سوزاندن سوخت‌های فسیلی (بنزین، نفت یا ذغال‌سنگ) یا تبخیر برخی مواد شیمیایی (مثل حلال‌ها) به وجود می‌آیند. اکسیدهای نیتروژن، از نیروگاه‌ها، وسایل نقلیه‌ی موتوری (و دیگر منابعی که احتراق پر حرارت ایجاد می‌کنند)، منشأ می‌گیرند. منشأ ترکیبات آلی فرار، وسایل نقلیه‌ی موتوری کارخانجات مواد شیمیایی، پالایشگاه‌ها، پمپ بنزین‌ها، رنگ‌ها و دیگر منابع هستند. اطلاعات بیشتر راجع به ازن در سطح زمین، منابع و عواقب مواجهه با آن در آدرس زیر آمده است:

http://www.epa.gov/arc-x/climate-adaptation-ground-level-zone-and-health.

در محیط کار، ازن می‌تواند توسط دستگاه‌های الکتریکی با ولتاژ زیاد و اطراف اسباب تولیدکننده ازن مورد استفاده جهت تصفیه آب‌وهوا تولید شود. کشاورزی نیز از منابع مهم تولید ازن است. رابطه‌ی بین مواجهه با ازن (در طبقه‌بندی‌های یک ساعته، ppb ۱۰۰- ۲۰) و پاسخ عضله‌ی صاف برونش‌ها تقریباً خطی است. برای مشاهده‌ی PEL فعلی برای ازن جدول ۱- ۵۶ را ببینید.

الف) مکانیسم عمل و تأثیرات بالینی – O_3 محرک غشاهای مخاطی است. تماس خفیف سبب تحریک مجازی تنفسی فوقانی می‌شود. تماس شدید می‌تواند سبب تحریک ریوی عمیق همراه با ادم ریوی (در صورت استشمام با غلظت کافی) گردد. نفوذ ازن به ریه‌ها به حجم جاری بستگی دارد؛ در نتیجه، ورزش می‌تواند موجب افزایش میزان ازن نفوذی به بخش دیستال ریه گردد. برخی از تأثیرات O_3 مشابه تشعشع است؛ این امر حاکی از آن است که سمیت O_3 می‌تواند ناشی از تشکیل رادیکال‌های واکنش‌دهندهٔ آزاد باشد. این گاز سبب تنفس سریع و سطحی و کاهش ظرفیت ریوی می‌شود. افزایش حساسیت ریه نسبت به تنگ‌کننده‌های برونش نیز مشاهده می‌شود. تماس با حدود ppm ۰/۱ ازن به مدت ۳۰- ۱۰ دقیقه سبب سوزش و خشکی گلو می‌شود؛ با بیش از ppm ۰/۱، شخص احساس تغییر میزان دقت بینایی، درد زیر جناغ و تنگی تنفس می‌کند. عملکرد ریوی در غلظت بیش از ppm ۰/۸ مختل می‌شود.

افزایش پاسخ‌دهی راه‌های هوایی و التهاب راه‌های هوایی در انسان مشاهده شده است. نحوه پاسخ ریه به O_3، پویا است. تغییرات مورفولوژیک و بیوشیمیایی، هم در نتیجه آسیب مستقیم و هم ناشی از پاسخ‌های ثانویه به آسیب اولیه، خواهد بود. تماس طولانی‌مدت در حیوانات موجب تغییرات ریوی مورفولوژیک و عملکردی می‌شود. برونشیت مزمن، برونشیولیت، فیبروز و تغییرات آمفیزماتو در گونه‌های مختلف از جمله انسان، در پی قرار گرفتن در معرض غلظت بیش از ppm ۱، گزارش شده است. افزایش مراجعه به بخش اورژانس به دلیل مشکلات قلبی ریوی در طی دوره‌ی افزایش غلظت ازن گزارش شده است. مطالعه پاسخ‌های فیزیولوژیک انسان‌ها به مواجهه با ازن و بیومارکرهایی که برانگیخته می‌شوند، پنجره‌ی مفیدی به تأثیرات سمی پایه‌ای ازن بر بدن گشوده است.

ب) درمان – هیچ درمان خاصی جهت مسمومیت حاد O_3 وجود ندارد. معالجه بستگی به اقدامات درمانی مورد استفاده جهت تحریک عمیق ریوی و ادم ریوی غیر قلبی (که منجر به ARDS می‌شود) خواهد داشت. استانداردهای ملی کنونی برای داشتن هوای پاک در خصوص ازن در سایت زیر فهرست شده‌اند:

http://epa.gov/criteria-air-pollutants.html.

حلال‌ها

هیدروکربن‌های آلیفاتیک هالوژنه

زمانی این مواد، که هالوهیدروکربن خوانده می‌شدند به عنوان حلال‌های صنعتی، چربی‌زدا، و مواد پاک‌کننده، مصرف وسیعی داشته‌اند. این مواد عبارتند از تتراکلریدکربن، کلروفرم، تری‌کلرواتیلن، تتراکلرواتیلن (پرکلرواتیلن)، و ۱، ۱، ۱- تری‌کلرواتان (متیل کلروفرم). بسیاری از هیدروکربن‌های آلیفاتیک هالوژنه در گروه «سرطان‌زای شناخته شده یا احتمالی» در انسان طبقه‌بندی شده‌اند. تتراکلریدکربن و تری‌کلرواتیلن به طور گسترده از محیط‌های شغلی حذف شده‌اند. پرکلرواتیلن و تری‌کلرواتان هنوز در خشک‌شویی و حلال‌های روغن‌زدا به کار می‌روند، اما احتمالاً استفاده از این مواد در آینده به شدت محدود خواهد شد. در سال ۲۰۱۶، مؤسسه ملی علوم محیط زیست (NIEHS) تری‌کلرواتیلن را در لیست سرطان‌زاهای شناخته‌شده ثبت کرد. در حال حاضر

EPA، پرکلرواتیلن را یک کارسینوژن احتمالی برای انسان می‌داند. اطلاعات EPA در خصوص این ماده در آدرس زیر قرار دارد:
http://www.epa.gov/haps/health-effects-notebook-hazardous-air-pollutants.

مؤسسه بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) خشکشویی را به عنوان یک شغل سرطان‌زا در کلاس 2B طبقه‌بندی کرده است. مرکز ایمنی و سلامت شغلی کانادا فهرست مشاغل و مواجهات شغلی با مواد سرطان‌زا را در وب‌سایت زیر گردآوری کرده است.
http://ccohs.ea/oshanswers/discases/carcinogen-occupation.html.

در گذشته از هیدروکربن‌های آلیفاتیک فلورینه، مانند فرئون‌ها، و ترکیبات مشابه آن در محیط کار، کالاهای مصرفی و در سیستم‌های ثابت و متحرک تهویه مطبوع استفاده می‌شد. به دلیل اینکه این مواد به لایه‌ی ازن در تروپوسفر آسیب شدیدی می‌زنند، استفاده از آنها بر طبق معاهدات بین‌المللی کاهش یافته یا ممنوع شده است. همچنین حلال‌های آلیفاتیک هالوژنه موجب آلودگی پایدار آب می‌شوند. اینها به دلیل اقدامات تصفیه‌ای ضعیف، در آب‌های زیرزمینی و شرب یافت می‌شوند.

در جدول ۱- ۵۶ PEL های توصیه شده توسط OSHA برای تعدادی از این ترکیبات آورده شده است (همچنین جدول ۱- Z از سایت زیر را نیز ببینید: http://www.osha.gov).

الف) مکانیسم عمل و تأثیرات بالینی- در حیوانات آزمایشگاهی، هیدروکربنهای هالوژنه سبب تضعیف دستگاه عصبی مرکزی، آسیب کبدی، آسیب کلیوی، و درجاتی از سمیت قلبی می‌شوند. همچنین برخی از آنها در حیوانات سرطان‌زا هستند و ممکن است در انسان باعث سرطان بشوند. IARC تری‌کلرواتیلن و تتراکلرواتیلن را به عنوان مواد سرطانزای احتمالی (کلاس 2A) در انسان طبقه‌بندی کرده است. همچنین این دو ماده توسط مؤسسه‌ی ملی سم‌شناسی آمریکا نیز در گروه «به طور منطقی پیش‌بینی می‌شود برای انسان کارسینوژن باشند» طبقه‌بندی شده‌اند. این مواد تضعیف‌کننده دستگاه عصبی مرکزی در انسان هستند؛ کلروفرم قوی‌ترین آنها به حساب می‌آید. تماس درازمدت در محیط کار با حلال‌هایی که از جنس هیدروکربن هالوژنه هستند، می‌تواند باعث مسمومیت عصبی همراه با اختلال حافظه و نوروپاتی محیطی شود. تمامی حلال‌های هیدروکربنی هالوژنه می‌توانند در انسان موجب آریتمی قلبی شوند؛ به‌ویژه در شرایطی که دستگاه سمپاتیک تحریک شده و نوراپی‌نفرین آزاد می‌شود.

سمیت کبدی نیز یک تأثیر سمی شایع می‌باشد که ممکن است پس از تماس حاد یا مزمن در انسان ایجاد شود. در اثر تماس انسان با تتراکلریدکربن، کلروفرم و تری‌کلرواتیلن، سمیت کلیوی می‌تواند ایجاد شود. در موش‌های خانگی یا صحرایی و در برخی مطالعات اپیدمیولوژیک انسانی، سرطانزایی در مورد کلروفرم، تتراکلریدکربن، تری‌کلرواتیلن، و تتراکلرواتیلن (در پی مواجهه در تمام طول عمر) مشاهده شده است. دی‌کلرومتان (متیلن کلرید) یک نوروتوکسین قوی است؛ در بدن CO تولید می‌کند و احتمالاً برای انسان سرطان‌زا است. از این ماده به طور گسترده به عنوان رقیق‌کننده‌ی رنگ، چسب پلاستیک و دیگر مقاصد استفاده می‌شود. مروری بر مطالعات اپیدمیولوژیک در زمینه تماس شغلی کارگران با حلال‌های هیدروکربنه آلیفاتیک از جمله دی‌کلرومتان، تری‌کلرواتیلن و تتراکلرواتیلن، یک رابطه قوی را بین تماس با این مواد و سرطان کلیه، پروستات و بیضه نشان داده است. تری-کلرواتیلن، توسط IARC در کلاس I و به عنوان سرطان‌زای شناخته شده برای انسان طبقه‌بندی شده است؛ سرطان کلیه و لنفوم غیر هوچکینی در پی تماس با آن گزارش شده است. افزایش سایر سرطان‌ها گزارش شده، اما میزان بروز آنها به لحاظ آماری قابل توجه نیست.

ب) درمان- هیچ درمان اختصاصی جهت مسمومیت حاد ناشی از تماس با هیدروکربن‌های هالوژنه وجود ندارد. معالجه بستگی به ارگان‌های درگیر خواهد داشت.

هیدروکربن‌های آروماتیک

بنزن[1] به عنوان حلال و به دلیل این‌که واسطه‌ای در ساخت مواد شیمیایی دیگر است، مصرف وسیعی دارد. غلظت آن در بنزین اعلاء، ممکن است به ۱/۵ درصد برسد. در مناطق سردسیر نظیر آلاسکا، برای افزایش عدد اکتان، غلظت بنزن ممکن است به ۵ ٪ برسد. بنزن یکی از پرکاربردترین مواد شیمیایی صنعتی در جهان است. در حال حاضر سطح استاندارد بنزن در هوا ۱ppm (به جدول ۱- ۵۶ و http://www.osha.gov جدول ۱- Z مراجعه شود) و برای تماس پوستی ۵ppm تعیین شده است. برخی از مؤسسات نظیر NIOSH [2] سطح استاندارد بنزن را کمتر از ۰/۱ppm تعیین کرده‌اند، زیرا با مقادیر ذکر شده احتمال سرطان خون افزایش می‌یابد.

تأثیر سمی حاد بنزن به صورت تضعیف دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد. تماس با ۷۵۰۰ ppm به مدت ۳۰ دقیقه می‌تواند کشنده باشد. تماس با غلظت‌های بیش از ۳۰۰۰ ppm ممکن است موجب سرخوشی[3]، تهوع، مشکلات حرکتی و کما شود؛ در غلظت‌های بین ۲۵۰ ppm تا ۵۰۰ ppm، سرگیجه، خواب‌آلودگی،

1. benzene
2. National Institute for Occupational safety and Health
3. euphoria

جدول ۲- ۵۶. حشره کش‌های ارگانو کلرینه

گروه شیمیایی	ترکیب	درجه سمیت[1]	ADI[2]
DDT و آنالوگهای آن	دی‌کلرودی‌فنیل تری‌کلرواتان (DDT)	۴	۰/۰۰۵
	متوکسی‌کلر	۳	۰/۱
	تتراکلرودی‌فنیل‌اتان (TDE)	۳	–
هگزاکلریدهای بنزن	هگزاکلرید بنزن (BHC؛ هگزاکلروسیکلوهگزان)	۴	۰/۰۰۸
	لیندان	۴	۰/۰۰۸
سیکودی‌ان‌ها	آلدرین	۵	۰/۰۰۰۱
	کلردان	۴	۰/۰۰۰۵
	دیل‌درین	۵	۰/۰۰۰۱
	هپتاکلر	۴	۰/۰۰۰۱
توکسافن‌ها	توکسافن (کامفکلور)	۴	–

۱) میزان سمیت: دوز احتمالاً کشنده انسان (از راه خوراکی) برای کلاس ۳ = mg/kg ۵۰۰۰– ۵۰۰، برای کلاس ۴ = mg/kg ۵۰۰–۵۰ و برای کلاس ۵ = mg/kg ۵۰– ۵

۲) ADI = میزان مصرف مورد قبول دریافت روزانه (mg/kg/d)

سردرد و تهوع ممکن است ایجاد گردد. هیچ درمان خاصی برای تأثیر سمی حاد بنزن وجود ندارد.

تماس مزمن با بنزن می‌تواند سبب تأثیرات سمی بسیار خطرناک شود، که مهمترین آنها آسیب به مغز استخوان می‌باشد؛ کم‌خونی آپلاستیک، لکوپنی، پان‌سیتوپنی، ترومبوسیتوپنی و لوسمی رخ می‌دهد. تماس درازمدت با غلظت‌های کم بنزن ممکن است باعث انواع لوسمی، لنفوم، میلوم و سندرم میلودیسپلاستیک شود. مطالعات اخیر احتمال وقوع لوسمی را در پی تماس با ۲ppm در سال نشان داده‌اند. به نظر می‌رسد که سلول‌های بنیادین چندظرفیتی مغز استخوان و دیگر سلول‌های بنیادی، هدفی برای بنزن یا متابولیت‌های آن هستند.

مدت‌هاست که بنزن به عنوان یک ماده کلاستوژن قوی شناخته می‌شود (کلاستوژن یعنی ماده‌ی جهش‌زایی که اثر خود را از طریق شکستن کروموزوم اعمال می‌کند). مطالعات اخیر الگوهای ژنومی و بازآرایی کروموزومی ویژه‌ای را در همراهی با لوسمی ناشی از بنزن ارایه کرده‌اند. مطالعات اپیدمیولوژیک یک رابطه علت و معلولی را بین تماس با بنزن و افزایش خطر لوسمی و دیگر سرطان‌های مغز استخوان در کارگران نشان داده‌اند. IARC بنزن را در کلاس I سرطان‌زاهای انسان طبقه‌بندی کرده است. اکثر مراکز علمی جهان، امروزه بنزن را به عنوان یک سرطانزای انسانی معرفی می‌کنند.

تولوئن (متیل‌بنزن)، برخلاف بنزن برای مغز استخوان سمی نیست و با لوسمی نیز مرتبط نبوده است. این ماده سرطان‌زا نیست و توسط IARC در کلاس ۳ جای گرفته است؛ اما یک تضعیف‌کننده دستگاه عصبی مرکزی و محرک پوست و چشم به شمار می‌آید، همچنین برای جنین نیز سمی است. جهت مقادیر حد آستانه به جدول ۱- ۵۶ و جداول ۱- Z و ۲- Z در وب‌سایت OSHA، http://www.osha.gov نگاه کنید. تماس با ۸۰۰ppm می‌تواند منجر به آتاکسی و خستگی شدید شود؛ ۱۰/۰۰۰ppm می‌تواند سبب از بین رفتن سریع هوشیاری گردد. تأثیرات مزمن تماس طولانی مدت با تولوئن نامشخص است، زیرا مطالعات انسانی حاکی از تأثیرات رفتاری، معمولاً مربوط به تماس با چندین ماده حلال، و نه فقط تولوئن، بوده‌اند. با این حال، در چندین مطالعه محدود، تداخلات متابولیک و تغییر تأثیرات تولوئن در کارگرانی که در تماس با سایر حلال‌ها هم قرار داشتند، ملاحظه نشد. تولوئن کمتر تصفیه شده حاوی بنزن است. اگر قرار باشد از تولوئن درجهٔ صنعتی در جایی که انسان با آن تماس یا مواجهه دارد استفاده شود، توصیه می‌شود از لحاظ مقدار بنزن موجود در آن مورد بررسی قرار گیرد.

گزیلن (دی‌متیل بنزن) در اکثر حلال‌های چربی‌زدا جایگزین بنزن شده است. هر سه گزیلن (همچون تولوئن) فاقد خواص میلوتوکسیک بنزن بوده و باعث لوسمی نیز نمی‌شوند. گزیلن یک تضعیف‌کننده دستگاه عصبی مرکزی و یک تحریک‌کنندهٔ پوست است. گزیلن کمتر تصفیه شده حاوی بنزن است. مقدار تقریبی TLV-TWA [1] و TLV-STEL [2] به ترتیب ۱۰۰ppm و ۱۵۰ppm می‌باشند. حد مجاز توصیه شده توسط OSHA را می‌توان در جدول ۱- Z در آدرس http://osha.gov مشاهده کرد.

1. Threshold- limit-value- time weighted average
2. TLV-Short- term exposure limit

حشره‌کش‌ها

حشره‌کش‌های ارگانوکلرینه

این مواد معمولاً به چهار گروه تقسیم می‌شوند: DDT (کلروفنوتان) و آنالوگ‌های آن، هگزاکلریدهای بنزن، سیکلودی‌ان‌ها، و توکسافن‌ها (جدول ۲- ۵۶). اینها ترکیبات آریل (Aryl)، کربوسیکلیک، یا هتروسیکلیک، حاوی استخلاف‌های کلرین می‌باشند. تک‌تک این ترکیبات، تفاوت زیادی از لحاظ تغییر شکل زیستی (بیوترانسفورماسیون) و قابلیت ذخیره شدن در بافت‌ها دارند؛ مسمومیت و ذخیره شدن همیشه در ارتباط با هم نیستند. این مواد می‌توانند از طریق پوست و همچنین استنشاق یا مصرف خوراکی جذب شوند. اما اختلافات کمّی مهمی بین مشتقات مختلف وجود دارد؛ DDT در حالت محلول جذب ضعیفی از پوست دارد، در حالی‌که دیل‌درین[1] جذب بسیار مؤثری از راه پوست دارا می‌باشد. امروزه مصرف حشره‌کش‌های کلردار به شدت محدود شده است، زیرا باعث آسیب شدید به محیط زیست می‌شوند. همچنین مشخص شده است که این مواد باعث اختلال در سیستم درون‌ریز انسان‌ها و حیوانات می‌شوند. DDT هنوز برای نابودسازی پشه‌ها در مناطق مالاریاخیز آفریقا به کار می‌رود. این کاربرد DDT مورد اتفاق‌نظر نیست؛ اما از آنجایی که بسیار مؤثر است به نظر می‌رسد که استفاده از آن ادامه یابد. باقی ماندن حشره‌کش‌های ارگانوکلرینه در بدن انسان، حیوانات و محیط زیست، مشکلات درازمدتی را ایجاد می‌کند که هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند.

الف) سم‌شناسی انسان - خصوصیات سمی حاد حشره‌کش‌های ارگانوکلرینه در انسان، از لحاظ کیفی مشابه می‌باشند. این مواد در غیرفعال‌سازی کانال سدیم در غشاءهای قابل تحریک اختلال ایجاد می‌کنند و سبب تهییج (Firing) مکرر و سریع اکثر نورون‌ها می‌شوند. انتقال یون کلسیم نیز مهار می‌گردد. این اتفاقات بر روی رپلاریزاسیون تأثیر گذاشته و تحریک‌پذیری نورون‌ها را افزایش می‌دهند. تأثیر عمده به صورت تحریک دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد. در مورد DDT، ممکن است لرزش اولین تظاهر باشد که احتمالاً تا تشنج ادامه می‌یابد، در حالی‌که در مورد ترکیبات دیگر، غالباً تشنج به عنوان اولین علامت مسمومیت ظاهر می‌شود. هیچ درمان اختصاصی برای حالت مسمومیت حاد وجود ندارد، و معالجه عمدتاً علامتی می‌باشد.

مطالعات گسترده‌ای در زمینه خواص سرطان‌زای احتمالی حشره‌کش‌های کلردار انجام شده است و نتایج نشان می‌دهد که تجویز این مواد به حیوانات آزمایشگاهی برای مدتی طولانی، احتمال ایجاد تومورها را افزایش می‌دهد. اختلال در مسیر درون‌ریز به عنوان مکانیسم فرضی مطرح شده است. مکانیسم‌های متعددی برای سرطان‌زایی شبه استروژنی (Xenoestrogen) پیشنهاد شده است. با این حال، چندین مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داده که هیچ رابطه بارزی بین خطر سرطان و سطح سرمی متابولیت‌های حشره‌کش‌های کلردار وجود ندارد. همچنین بر اساس یک مطالعه کنترل‌شده، هیچ رابطه‌ای بین سطح DDE (متابولیت‌های اصلی DDT) و سطوح DDT بافت چربی پستان و خطر سرطان پستان وجود ندارد. در مقابل، یک مطالعه جدید رابطه بین تماس با DDT قبل از بلوغ و سرطان مغز را تأیید کرده است. به علاوه، سایر مطالعات نشان داده که خطر سرطان بیضه و لنفوم غیرهوچکینی در افراد دارای سطح بالای حشره‌کش‌های ارگانوکلرینه افزایش می‌یابد. عوارض غیر سرطانی نیز موجب نگرانی‌هایی شده‌اند. بررسی‌های اخیر بروز هیپوسپادیاس و عدم نزول بیضه را در نوزادان زنانی که در بافت چربی خود دارای متابولیت‌های کلردان (chlordane) بوده‌اند، را نشان داده‌اند. این باقیمانده‌ها با سرطان بیضه نیز مرتبط هستند.

ب) سم‌شناسی محیط - حشره‌کش‌های هیدروکربنی کلردار، مواد شیمیایی "پایدار" محسوب می‌شوند. در مقایسه با سایر حشره‌کش‌ها، تجزیه کاملاً آهسته صورت می‌گیرد، و تجمع زیستی، مخصوصاً در اکوسیستم‌های آبزی به خوبی مشخص گردیده است. حرکت آنها در خاک بستگی به ترکیب تشکیل‌دهنده خاک دارد؛ وجود مواد آلی به نفع جذب این مواد شیمیایی به خاک است، در حالی‌که در خاک‌های ماسه‌ای، جذب ضعیف می‌باشد. پس از جذب، آنها به راحتی حذف نمی‌شوند. این مواد اختلالات بارزی را در تعادل درون‌ریز در حیوانات حساس (از جمله پرندگان) ایجاد می‌کنند؛ به علاوه، اثرات نامطلوبی را در انسان پدید می‌آورند و از اوایل دهه‌ی ۶۰ میلادی، زمانی که راشل کارسون با فعالیت‌ها و کتاب خود (*بهار خاموش*) توجهات را به این موضوع معطوف کرد، حشره‌کش‌های ارگانوکلرینه، سموم محیطی کشنده قلمداد می‌شوند. در بسیاری از مناطق استفاده از ارگانوکلرینه‌ها ممنوع شده است.

حشره‌کش‌های ارگانوفسفره

این عوامل که برخی از آنها در جدول ۳- ۵۶ ذکر شده‌اند، جهت مبارزه با مجموعه وسیعی از آفات مورد استفاده قرار می‌گیرند. در صورت تماس مستقیم با حشرات یا مصرف به عنوان مواد **"سیستمیک گیاهی"** (دارو به درون گیاه جابجا می‌گردد و تأثیراتش را بر روی حشراتی که از آن تغذیه می‌کنند، اعمال می‌نماید) حشره‌کش‌های مفیدی به شمار می‌آیند. انواع مختلفی از این سموم که امروزه استفاده می‌شوند، به وسیله‌ی روش‌های مختلف، از جمله دستی، با تراکتور یا با هواپیما اسپری می‌شوند. این سموم

1. dieldrin

غالباً توسط باد و آب و هوا به طور گسترده پراکنده می‌شوند و دست‌خوش رانش وسیعی می‌شوند. حشره‌کش‌های ارگانوفسفره بر پایه‌ی ترکیباتی مثل سومان، سارین و تابون (که در ابتدا به عنوان گاز جنگی ساخته شدند) می‌باشند. برخی از انواع کمتر سمی این مواد در طب انسان و دامپزشکی به عنوان داروهای ضد انگل موضعی یا سیستمیک (فصل ۷ و ۵۳ را ببینید) به‌کار می‌روند. این ترکیبات از طریق پوست و همچنین مجاری تنفسی و گوارشی جذب می‌شوند. تغییر شکل زیستی (بیوترانسفورماسیون) سریع می‌باشد، مخصوصاً در مقایسه با مقادیر مشاهده شده در حشره‌کش‌های هیدروکربنی کلردار. Storm و همکارانش محدوده توصیه شده مواجهه استنشاقی شغلی انسان با ۳۰ حشره‌کش ارگانوفسفاتی را بازنگری کرده‌اند. (ر. ک به قسمت منابع)

الف) سم‌شناسی انسان – در پستانداران، مشابه حشرات، تأثیر عمده این مواد، مهار استیل کولین استراز (به واسطه فسفریله کردن محل استراز) می‌باشد. علایم و نشانه‌هایی که مسمومیت حاد را مشخص می‌کنند، ناشی از مهار این آنزیم می‌باشند که موجب تجمع استیل کولین می‌شود. برخی از این مواد همچنین واجد فعالیت کولینرژیک مستقیم می‌باشند. درمان اختصاصی با پادزهرها، و آنتاگونیست‌های مفیدی برای این سم موجود می‌باشد. علاوه بر این، پیش‌درمانی با فیزوستیگمین و دیگر ترکیبات کوتاه‌اثر، در صورتی‌که در محدوده‌ی زمانی مناسب استفاده شوند، می‌توانند از فرد در مقابل این حشره‌کش‌ها (و گازهای جنگی مشابه) حفاظت کند. این اثرات و درمان آنها در فصل‌های ۷ و ۸ این کتاب شرح داده شده‌اند. تماس با این حشره‌کش‌ها، موجب تغییر در عملکردهای عصبی- رفتاری و شناختی و همچنین علایم روانشناختی برای مدت‌های متغیر می‌شود. علاوه بر این، رابطه‌ای میان کاهش فعالیت آریل‌استراز با علایم عصبی سربازان جنگ خلیج مشاهده شده است.

برخی از این مواد، علاوه‌بر (و به‌طور مستقل از) مهار استیل کولین استراز، قادر به فسفریله کردن آنزیم دیگر موجود در بافت عصبی، موسوم به NTE[1] می‌باشند. این موضوع باعث دمیلینه شدن طولانی‌ترین نورون‌ها می‌شود. این ضایعه همراه با فلج و دژنره شدن آکسون‌ها پلی‌نوروپاتی تأخیری ناشی از استر ارگانوفسفره (OPIDP) نامیده می‌شود. در برخی از بیماران مسموم شده ممکن است نوروپاتی مرکزی یا اتونوم به صورت تأخیری دیده شود. طیور به‌ویژه نسبت به این خواص حساس بوده‌اند و جهت بررسی بیماری‌زایی ضایعه و شناسایی مشتقات ارگانوفسفرهٔ بالقوه

1. Neuropathy Target Esterase

جدول ۳- ۵۶. حشره‌کش‌های ارگانوفسفره

ترکیب	درجه سمیت[1]	ADI[2]
Azinphos-methyl	۵	۰/۰۰۵
Chlorfenvinphose	–	۰/۰۰۲
Diazinon	۴	۰/۰۰۲
Dichlorvos	–	۰/۰۰۴
Dimethoate	۴	۰/۰۱
Fenitrothion	–	۰/۰۰۵
Malathion	۴	۰/۰۲
Parathion	۶	۰/۰۰۵
Parathion- methyl	۵	۰/۰۲
Trichlorfon	۴	۰/۰۱

۱) میزان سمیت: دوز احتمالاً کشنده انسان (از راه خوراکی) برای کلاس ۴ = mg/kg ۵۰۰ -۵۰، برای کلاس ۵ = mg/kg ۵۰ -۵ و برای کلاس ۶ = مساوی یا کمتر از mg/kg ۵.
۲) ADI = میزان مصرف مورد قبول روزانه (mg/kg/d).

نوروتوکسیک بسیار مفید می‌باشند. هیچ درمان اختصاصی برای مسمومیت NTE وجود ندارد.

در انسان، سمیت عصبی مزمن پیشرونده در مورد **تری‌ارتوکرزیل فسفات (TOCP)**، یک ترکیب ارگانوفسفره غیر حشره‌کش، مشاهده شده است و تصور می‌شود توسط حشره‌کش‌های دی‌کلروس[2]، تری‌کلرفون[3]، لپتوفوس[4]، متامیدوفوس[5]، میپافوکس[6] و تری‌کلرونات[7] ایجاد شود. این پلی‌نوروپاتی معمولاً به‌صورت احساس سوزش و گزگز، مخصوصاً در پاها، و پس از چند روز، ضعف حرکتی خفیف، شروع می‌شود. مشکلات حسی و حرکتی ممکن است به ساق‌ها و دست‌ها گسترش پیدا کند؛ نحوه راه رفتن تحت تأثیر قرار می‌گیرد و ممکن است آتاکسی وجود داشته باشد. تغییرات در دستگاه عصبی مرکزی و اتونوم ممکن است بعداً ایجاد شود. هیچ درمان اختصاصی برای این نوع سمیت عصبی تأخیری وجود ندارد. پیش‌آگهی درازمدت مهار NTE بسیار متغیر است. گزارشاتی از این نوع نوروپاتی (و سایر سمیت‌ها) در کارگران کارخانه‌های تولید حشره‌کش و کشاورزان منتشر شده است.

مشاهدات بالینی اخیر، نوعی سندرم حد واسط را در بیمارانی که به شدت با ارگانوفسفره‌ها مسموم شده‌اند، تعریف می‌کنند.

2. dichlorvos
3. trichlrorfon
4. leptophos
5. methamidophos
6. mipafox
7. trichloronat

جدول ۴- ۵۶. حشره‌کش‌های کاربامات.

ترکیب	درجه سمیت[1]	ADI[2]
Aldicarb	۶	۰/۰۰۵
Aminocarb	۵	–
Crabaryl	۴	۰/۰۱
Carbofuran	۵	۰/۰۱
Dimetan	۴	–
Dimetilan	۴	–
Isolan	۵	–
Methomyl	۵	–
Propoxur	۴	۰/۰۲
Pyramat	۴	–
Pyrolan	۵	–
Zectran	۵	–

۱) میزان سمیت: دوز احتمالاً کشنده انسان (از راه خوراکی) برای کلاس ۴ = mg/kg ۵۰۰- ۵۰، برای کلاس ۵ = mg/kg ۵۰- ۵ و برای کلاس ۶ = مساوی یا کمتر از mg/kg ۵.

۲) ADI = میزان مصرف مورد قبول روزانه (mg/kg/d).

حشره‌کش‌های کاربامات

این ترکیبات (جدول ۴- ۵۶) استیل کولین استراز را با کاربامویله کردن محل استراز، مهار می‌نمایند. بنابراین، همان خواص سمی مربوط به مهار این آنزیم را که در مورد حشره‌کش‌های ارگانوفسفره شرح داده شد، دارا می‌باشند. با این حال همان‌طور که در فصل‌های ۷ و ۸ نیز شرح داده شد، اتصال این سموم به آنزیم ضعیف‌تر است، و پس از چند دقیقه تا چند ساعت از آن جدا می‌شود؛ در نتیجه اثرات بالینی این سموم نسبت به ارگانوفسفره‌ها کوتاه مدت‌تر است. دوباره فعال شدن خود به خود کولین استراز، پس از مهار توسط کاربامات‌ها، سریع‌تر روی خواهد داد. شاخص درمانی کاربامات‌ها از ارگانوفسفره‌ها بزرگ‌تر است. شاخص درمانی عبارت است از نسبت دوزی که باعث مسمومیت شدید یا مرگ می‌شود به دوزی که سبب مسمومیت خفیف می‌شود. در عین حال‌که رویکرد بالینی به مسمومیت با کاربامات مشابه ارگانوفسفات‌ها است، استفاده از پرالیدوکسیم توصیه نمی‌شود.

حشره‌کش‌های کاربامات، آفت‌کش‌های «ناپایداری» در محیط محسوب می‌شوند و آثار کمی بر روی محیط اعمال می‌نمایند.

مشخصه‌ی این سندرم، ناتوانی در انتقال پیام عصبی- عضلانی و نارسایی قلبی است که بیشتر حاکی از مسمومیت نیکوتینی است تا موسکارینی. ناتوانی عصبی عضلانی پیش‌رونده به ضعف عضلات تنفسی و در نهایت مرگ منجر می‌شود. اختلالات فیزیولوژیک رخ داده پیچیده هستند، اما شامل کاهش پیش‌رونده در کارایی انتقال پیام در پیوستگاه عصبی- عضلانی می‌شوند. بیمارانی که دچار این سندرم می‌شوند، در خطر بالایی برای نارسایی قلبی تنفسی قرار دارند و ممکن است به دستگاه تهویه نیاز پیدا کنند. به دلیل اینکه معمولاً مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها در قسمت‌های کمتر توسعه‌یافته‌ی جهان رخ می‌دهند (مناطقی که دسترسی به خدمات پزشکی نیز محدود است)، ابتلا به سندرم حد واسط، غالباً کشنده است. این سندرم با پروتکل مورد استفاده برای مسمومیت با حشره‌کش‌های ارگانوفسفره، به خوبی درمان نمی‌شود.

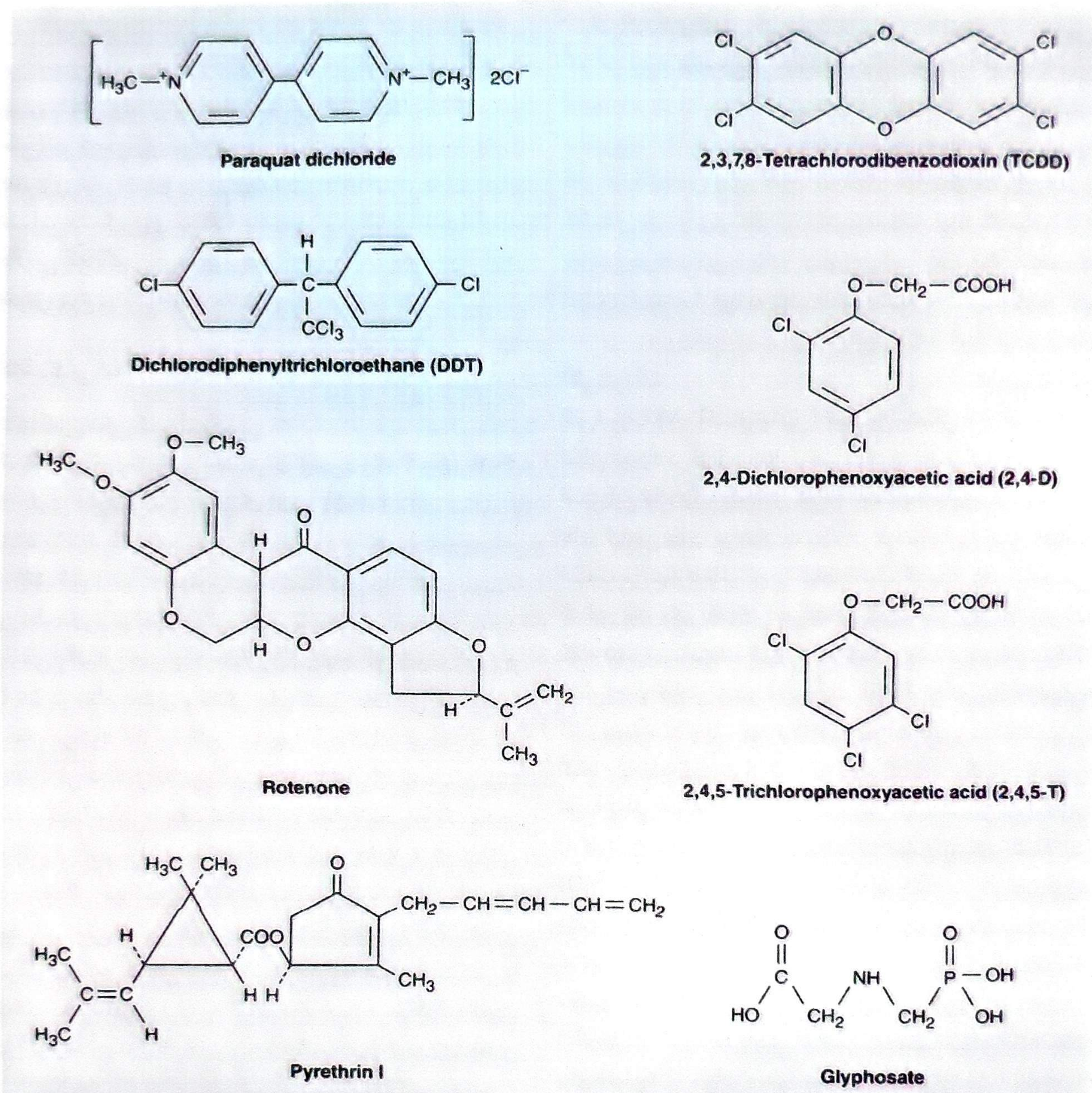
ب) سم‌شناسی محیط - حشره‌کش‌های ارگانوفسفره، آفت‌کش‌های «پایداری» محسوب نمی‌شوند. این سموم نسبتاً ناپایدار بوده و در محیط در نتیجهٔ هیدرولیز یا فتولیز، شکسته می‌شوند. به عنوان یک گروه، تصور می‌شود که با وجود تأثیرات حاد بر روی ارگانیسم‌ها، آثار پایدار کمی بر روی محیط به جای می‌گذارند.

حشره‌کش‌های گیاهی[1]

حشره‌کش‌های استخراج شده از منابع طبیعی عبارتند از **نیکوتین**، **روتنون**[2]، و **پیرتروم**[3]. نیکوتین از برگ‌های خشک شده *Nicotiana tabacum* و *Nicotiana rustica* گرفته می‌شود. نیکوتین سریعاً از سطوح مخاطی جذب می‌گردد؛ آلکالوئید آزاد آن (اما نه نمک آن) به راحتی از پوست جذب می‌شود. نیکوتین با گیرنده استیل کولین در غشاء پس‌سیناپسی (عقده‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک، پیوستگاه عصبی- عضلانی) واکنش نموده و منجر به دپلاریزاسیون غشا می‌شود. مقادیر سمی موجب تحریک و به دنبال آن، مهار سریع انتقال پیام عصبی می‌شوند. این اثرات در فصل ۷ شرح داده شده‌اند. درمان متوجه حفظ علایم حیاتی و مهار نمودن تشنج‌ها می‌باشد. آنالوگ‌های نیکوتین (**نئونیکوتینوئیدها**) برای استفاده در کشاورزی به عنوان حشره‌کش تولید شده‌اند و در کاهش جمعیت زنبورهای عسل مورد اتهام قرار گرفته‌اند.

روتنون (شکل ۱- ۵۶) از *Derris elliptica*، *Derris mallaccensis*، *Lonchocarpus utilis* و *Lonchocarpus urucu* گرفته می‌شود. مصرف خوراکی روتنون سبب تحریک دستگاه گوارش می‌شود. کونژونکتیویت، درماتیت، فارنژیت و رینیت نیز ممکن است ایجاد شود. درمان علامتی خواهد بود.

1. botanical
2. rotenone
3. pyrethrum



شکل ۱-۵۶. ساختمان شیمیایی برخی از آفت‌کش‌ها و علف‌کش‌ها.

پیرتروم از ۶ استر حشره‌کش شناخته شده تشکیل می‌یابد: پیرترین ۱ (شکل ۱-۵۶)، پیرترین ۲، سینرین[1] ۱، سینرین ۲، جاسمولین[2] ۱ و جاسمولین ۲. پیرتروئیدهای صناعی درصد در حال افزایشی از مصرف حشره‌کش در جهان را تشکیل می‌دهند. پیرتروم پس از استشمام یا خوردن قابل جذب است؛ در صورت جذب به میزان کافی، محل اصلی تأثیر سمی، دستگاه عصبی مرکزی خواهد بود؛ تهییج، تشنج، و فلج تتانیک می‌تواند ایجاد شود. کانال‌های حساس به ولتاژ سدیم، کلسیم و کلر و همچنین گیرنده‌های بنزودیازپین نوع محیطی به عنوان هدف در نظر گرفته شده‌اند. معمولاً درمان علامتی به کار برده می‌شود. داروهای ضدتشنج در تمام موارد مؤثر نیستند. ایورمکتین (آگونیست کانال کلر)، پنتوباربیتال و مفنزین به کار می‌روند. پیرتروئیدها برای چشم، پوست، و دستگاه تنفس بسیار تحریک‌کننده هستند. ممکن است باعث آسم تحریکی، سندرم اختلال عملکرد واکنشی مجاری هوایی (RADS) و حتی آنافیلاکسی شوند. شایع‌ترین آسیب گزارش شده در انسان‌ها، ناشی از اثرات آلرژیک و تحریکی این سموم بر پوست

1. cinerin
2. Jasmolin, I

و راه‌های هوایی است. گزگز پوستی در کارگرانی که پیرتروئیدهای صناعی را اسپری می‌کردند، مشاهده شده است. استفاده از پیرتروئیدهای صناعی برای ضدعفونی کردن هواپیماها، باعث مشکلات تنفسی، پوستی و عصبی در کادر پرواز شده است. وقوع تماسهای شغلی شدید با پیرتروئیدهای صناعی در چین، سبب تأثیرات چشمگیر روی دستگاه عصبی مرکزی (شامل تشنج) گردید. علایمی که تاکنون در مسمومیت‌ها گزارش نشده بودند، در افرادِ در معرض پیرترین مشاهده شده‌اند.

علف‌کش‌ها

علف‌کش‌های کلروفنوکسی

۲، ۴- دی‌کلروفنوکسی استیک اسید (۲، ۴- D)، ۲، ۴، ۵- تری‌کلروفنوکسی استیک اسید (۲،۴،۵-T) و نمک‌ها و استرهای آنها، برای نابودسازی علف‌های هرز به کار رفته‌اند (شکل ۱- ۵۶). این ترکیبات مسمومیت حاد نسبتاً کمی برای انسان دارند. با این حال، علی‌رغم خطر کم آنها برای مسمومیت حاد، مسمومیت محیطی و انسانی شدیدی در طولانی‌مدت ایجاد می‌کنند. هنوز هم از 2,4-D در سطح تجاری و خانگی برای کنترل علف‌های هرز چمنی استفاده می‌شود. 2,4,5T کاربرد مشابهی دارد، اما در جریان جنگ ویتنام از آن در عمل ننگین ساخت عامل نارنجی که به عنوان یک ماده برگ‌زدا به کار می‌رفت استفاده شد. عامل نارنجی به یک ماده‌ی سرطان‌زای قوی برای حیوانات و احتمالاً انسان (۸، ۷، ۳، ۲- تتراکلرو دی بنزو-P - دیوکسین) و دیگر ترکیبات پلی‌کلرینه پایدار و سمی، آلوده بود. زمانی که این خواص سمی کشف شدند، وزارت کشاورزی آمریکا، استفاده‌ی خانگی از تری‌کلروفنوکسی به عنوان آفت‌کش را متوقف کرده و امروزه از این ترکیبات دیگر استفاده نمی‌شود. با این حال ترکیبات دیگری که کمتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (مثل Xanthen های کلرینه) در علف‌کش‌های دی‌کلروفنوکسی و تری‌کلروفنوکسی موجود هستند.

در انسان ۲، ۴-D، در دوزهای زیاد می‌توانند سبب کما و هیپوتونی فراگیر عضلات شود. به ندرت ممکن است ضعف عضلانی و هیپوتونی چشمگیر به مدت چندین هفته ادامه یابد. مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده توسط مؤسسه‌ی ملی سرطان آمریکا رابطه‌ی علت و معلولی بین 2,4-D و لنفوم غیرهوچکینی را تأیید کرده است. در حیوانات آزمایشگاهی، علایم اختلال عملکرد کبدی و کلیوی با علف‌کش‌های دی‌کلروفنوکسی گزارش شده است. اما شواهد مربوط به ایجاد سارکوم بافت نرم، مشکوک و قابل تردید تلقی می‌گردد.

دی‌کلروفنوکسی و علف‌کش‌های مشابه، حاوی دی‌متیل نیتروز آمین (NDMA, *N*-nitrosodimethylamine) هستند و در طی تبدیلات محیطی نیز این ماده را تولید می‌کنند. NDMA یک سرطان‌زای قوی انسانی است و از آن برای ضدعفونی کردن بدون کلر آب نیز استفاده می‌شود. مطالعات انجام شده توسط اداره‌ی محیط زیست کانادا و دیگران، استفاده از این ماده را به دلیل آلوده ساختن آب زیر سؤال برده است. مطالعه بر روی دیگر علف‌کش‌های تولیدکننده‌ی نیتروز آمین، شایستگی این ترکیبات برای کنترل علف‌های هرز را زیر سؤال برده است. به دلیل ارزش اقتصادی بی‌نهایت زیاد علف‌کش‌ها برای کشاورزی، اخذ تصمیمات بلندمدت درباره‌ی استفاده از آنها به تأخیر افتاده است.

گلی‌فوزات

گلی‌فوزات (*N*- [فسفونومتیل] گلیسین، شکل ۱- ۵۶) ماده‌ی اصلی موجود در Roundup، پرمصرف‌ترین علف‌کش در جهان است. این ماده یک علف‌کش تماسی است و از راه برگ‌ها و ریشه‌های گیاهان جذب می‌شود. معمولاً در فرمول آن از سورفاکتانت استفاده می‌شود تا تأثیر آن بر گیاهان مضر افزایش یابد. از آنجایی که این ماده یک علف‌کش غیرانتخابی است، حتی اگر به‌صورت گفته شده مورد استفاده قرار گیرد ممکن است به محصولات کشاورزی و گیاهان زینتی آسیب بزند. لذا گیاهان تغییریافته ژنتیکی نظیر سویا، ذرت و پنبه مقاوم به گلی‌فوزات تولید شده‌اند. این گیاهان به طور گسترده در سرتاسر جهان کشت می‌شوند. امروزه تقریباً تمامی سویاها و بسیاری از ذرت‌های تولید شده از انواع مقاوم به گلی‌فوزات هستند. این محصولات که اصلاح ژنتیکی شده‌اند (GMO) توسط بذرهای ثبت شده تولید می‌شوند و ارزش اقتصادی زیادی برای تولیدکنندگان دارند چرا که مقدار محصولات غذایی را به نحو چشم‌گیری افزایش می‌دهند. با این حال استفاده از محصولات اصلاح شده در برخی مناطق با تردیدهایی روبرو است. از آنجایی که هیچ دلیلی مبنی بر سمی یا مضر بودن GMOها برای انسان‌ها یا حیوانات وجود ندارد، تأثیر طولانی‌مدت استفاده‌ی فراگیر از علف‌کش‌های گلی‌فوزاتی بر محصولات مقاوم هنوز مشخص نیست. علاوه بر این، تأثیر از بین بردن علف‌های هرز بر غذا و زیستگاه حشرات مفید مانند زنبور عسل و برخی از پرندگان مهاجر موجب نگرانی شده است.

به دلیل در دسترس بودن و استفاده‌ی گسترده از این علف‌کش‌ها، مسمومیت با گلی‌فوزات- سورفاکتانت شایع است. بسیاری از موارد بلع و مسمومیت با این سموم در کشورهای در حال توسعه (جایی که خودکشی با حشره‌کش‌ها شایع است) رخ می‌دهند. اکثر آسیب‌ها جزئی هستند، هرچند برخی موارد شدید و مرگبار نیز گزارش شده‌اند. گلی‌فوزات یک ماده آزارنده چشم و پوست است. پس از بلع، این سم باعث ساییدگی (erosion) خفیف تا متوسط مری می‌شود. همچنین موجب پنومونی ناشی از آسپیراسیون و نارسایی کلیوی نیز می‌شود. گزارش‌هایی مبنی بر عوارض تراتوژن

این سم در کارگرانی که با آن سر و کار دارند وجود دارد، اما شواهد اپیدمیولوژیک روشن نیستند. دستورالعمل‌های درمان مسمومیت حاد با گلی‌فوزات در حال گسترش است. درمان علامتی است و هیچ پروتکل ویژه‌ای در این زمینه وجود ندارد. در موارد نارسایی کلیه با موفقیت از همودیالیز استفاده شده است.

اگرچه به نظر می‌رسد پایداری گلی‌فوزات کم و سمیت آن نسبت به دیگر علف‌کش‌ها پایین است، فرمول‌های تجاری آن معمولاً حاوی سورفاکتانت‌ها و دیگر ترکیب‌های فعال هستند که سمیت محصول را افزایش می‌دهند. برخی از تأثیرات سمی، مربوط به سورفاکتانت است.

علف‌کش‌های بیپیریدیل[1]

پاراکوات[2] مهمترین ماده از این گروه می‌باشد (شکل ۱- ۵۶). گفته می‌شود مکانیسم اثر آن در گیاهان و جانوران مشابه بوده و به صورت احیای ماده علف‌کش با یک الکترون و تبدیل آن به رادیکال آزاد می‌باشد. بلع (عمدی یا اتفاقی) از شدیدترین و احتمالاً مرگبارترین انواع مسمومیت با حشره‌کش‌هاست. بسیاری از مواجهات شدید، در کشورهای در حال توسعه (جایی که امکانات درمان محدود است) رخ می‌دهند. پاراکوات بتدریج در ریه تجمع یافته و با یک فرایند فعال موجب ادم ریوی، آلوئولیت و فیبروز پیشرونده می‌گردد. پاراکوات احتمالاً سوپراکسید دیسموتاز را مهار می‌کند که باعث مسمومیت داخل سلولی با رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌شود.

در انسان، اولین علایم و نشانه‌های پس از مواجههٔ خوراکی، استفراغ خونی و مدفوع خونی می‌باشد. اما در طی چند روز، سمیت تأخیری بصورت دیسترس تنفسی و ایجاد ادم ریوی احتقانی هموراژیک همراه با تکثیر سلولی منتشر رخ می‌دهد. در فاز حاد مسمومیت، مصرف اکسیژن جهت مقابله با تنگی نفس یا سیانوز می‌بایست محتاطانه صورت پذیرد، زیرا ممکن است ضایعات ریوی را شدت بخشد. شواهد مربوط به درگیری کبدی، کلیوی، یا میوکارد نیز ممکن است وجود داشته باشد. میان خوردن ماده تا مرگ ممکن است چند هفته فاصله باشد.

به علت سمیت تأخیری در ریه‌ها، بی‌حرکت کردن سریع پاراکوات برای جلوگیری از جذب آن مهم است. معمولاً به فرد مسموم مواد جاذب (مثل شارکول فعال، Fuller`s earth) داده می‌شود تا با اتصال به پاراکوات، جذب آن را به حداقل برساند. شست‌وشوی معده توصیه نمی‌شود، زیرا ممکن است سبب آسپیراسیون محتویات معده به درون ریه شود. پس از جذب پاراکوات به بدن، درمان در کمتر از ۵۰ ٪ موارد موفقیت‌آمیز خواهد بود. پایش غلظت پاراکوات در پلاسما و ادرار برای تعیین پیش‌آگهی مفید است. از CT اسکن برای پیگیری ضایعات ریوی و کمک به تعیین پیش‌آگهی استفاده می‌شود. فاز پرولیفراسیون ریوی، ۱ تا ۲ هفته پس از خوردن پاراکوات آغاز می‌شود. اگرچه برخی گزارش‌ها دیالیز را مفید می‌دانند، همودیالیز و هموپرفیوژن به ندرت روند بالینی مسمومیت را تغییر می‌دهند. از رویکردهای مختلفی برای کند یا متوقف کردن فیبروز پیش‌رونده‌ی ریوی استفاده شده است. از سرکوب ایمنی با استفاده از کورتیکواستروئیدها و سیکلوفسفامید به طور گسترده استفاده شده است، اما شواهد اندکی از تأثیر این روش حمایت می‌کند. ممکن است استفاده از آنتی‌اکسیدان‌هایی مثل استیل سیستئین و سالیسیلات، از طریق پاکسازی رادیکال‌های آزاد، خواص ضد التهابی و مهار عامل هسته‌ای کاپا- B، مفید واقع شوند. با این حال، هیچ کارآزمایی انسانی منتشر نشده است. علی‌رغم تفاوت‌های زیاد در روش‌های درمانی، میزان مرگ در همه‌ی مراکز بالا است. در صورتی‌که بیمار مرحله‌ی حاد بیماری را پشت سر بگذارد، باید در خصوص نارسایی تنفسی و کلیوی تحت نظر و درمان طولانی‌مدت قرار گیرد.

آلاینده‌های محیط

بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه و پلی برومینه

ترکیب‌های بی‌فنیلی به شدت هالوژنه، که خواص مطلوبی جهت عایق‌کاری، پیش‌گیری از آتش، و بسیاری کاربردهای دیگر دارند، در اواسط قرن بیستم به تولید انبوه رسیدند. فراوانی و پراکندگی موادی که بی‌فنیل‌های هالوژنه در آنها به کار رفته‌اند، مشکلات زیست محیطی عدیده‌ای به وجود آورده است. بی‌فنیل‌های کلرینه و برومینه، هر دو برای محیط خطرناک و به طرز چشم‌گیری سمی هستند؛ استفاده از این مواد امروزه ممنوع است.

بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه (PCBها، coplanar biphenyls) به عنوان مایعات دی‌الکتریک و انتقال‌دهنده گرما، روغن‌های لوبریکانت، مواد نرم و منعطف‌کننده[3]، منبسط‌کننده موم، و تأخیردهنده‌های اشتعال مورد مصرف داشته‌اند. مصرف صنعتی و ساخت آنها در ایالات متحده آمریکا، در سال ۱۹۷۷ خاتمه یافت. محصولاتی که مورد مصرف تجاری بودند، عملاً ترکیباتی از ایزومرهای PCB و همولوگ‌های حاوی ۶۸- ۱۲٪ کلرین، بوده‌اند. این مواد شیمیایی بسیار باثبات و به شدت لیپوفیل می‌باشند؛ به شکل ضعیفی متابولیزه می‌شوند و نسبت به تجزیه محیطی بسیار مقاومند؛ بنابراین در زنجیره‌های غذایی تجمع زیستی می‌یابند.

غذا منشا اصلی بازمانده‌های PCB در انسان، به شمار می‌آید. تجمع PCB در ماهی‌ها، ایالات متحده و کانادا را بر آن داشت تا

1. bipyridyl
2. paraquat
3. plasticizer

فروش و مصرف ماهی‌های دریاچه‌های بزرگ آمریکای شمالی را محدود کنند (کادر تجمع زیستی و جلوه‌یابی زیستی را ببینید). علاوه بر این آلودگی سایت‌های صنعتی بزرگ، دفع غیرقانونی زباله، مهاجرت از زباله‌دان‌های خطرناک و دیگر منابع بزرگ، و همچنین استفاده‌ی گسترده از PCB ها در ترانسفورمرهای الکتریکی، منجر به پدید آمدن چندین منطقه‌ی آلوده و مواجهه انسان با آن شده است. نشت مایع دی‌الکتریک موجود در ترانسفورمرها به محلات و حیاط‌خلوت‌ها موجب چندین مورد مواجهه شدید اما محلی با PCB شده است.

گزارشات زیادی از مواجهه جمعیت‌های بزرگ با PCB موجود است. یک تماس خطرناک با مواد PCB که چندین ماه به طول انجامید، در ژاپن در سال ۱۹۶۸ در نتیجه پخت غذا با روغن آلوده شده به PCB، روی داد (بیماری Yusho). حادثه‌ی مشابه دیگری موسوم به بیماری Yucheng نیز تقریباً در همان زمان در تایوان رخ داد. ایجاد تأثیرات بر روی جنین و بر روی نمو فرزندان حاصل از زنان مسموم شده، گزارش گردید. امروزه مشخص شده است که روغن طبخ آلوده شده، نه تنها حاوی PCB بوده، بلکه دی‌بنزوفوران‌های پلی‌کلرینه (PCDFs) و کواترفنیل‌های پلی‌کلرینه (PCQs) نیز در آن وجود داشته‌اند. احتمالاً، تأثیراتی که در آغاز به وجود PCB ها نسبت داده می‌شد، ناشی از مخلوطی از مواد آلوده‌کننده بوده است. کارگرانی که به لحاظ شغلی در معرض PCB ها قرار گرفته‌اند، علایم بالینی ذیل را نشان داده‌اند: مشکلات پوستی (کلرآکنه، فولیکولیت، اریتم، خشکی، بثورات، هیپرکراتوز و هیپرپیگمانتاسیون)، برخی درگیری‌های کبدی و افزایش تری‌گلیسریدهای پلاسما.

داده‌های مربوط به تأثیر PCB ها بر روی تولیدمثل و نمو، در حال جمع‌آوری هستند. حشره‌کش‌های هالوژنه به شدت فعالیت سیستم درون‌ریز را مختل می‌کنند، و نگرانی گسترده‌ای در مورد اثرات پایدار شبه استروژنی این مواد شیمیایی وجود دارد. اثرات نامطلوب PCB ها بر تولیدمثل، در بسیاری از مطالعات حیوانی مشاهده شده است. اثرات تراتوژنیک مستقیم در انسان‌ها هنوز اثبات نشده است. مطالعات انجام شده بر روی کارگران و جمعیت عمومی که با مقادیر متوسط تا خیلی بالای PCB در تماس بوده‌اند، قانع‌کننده نبوده است. برخی رفتارهای غیرطبیعی در شیرخواران گزارش شده‌اند. رابطه‌ای بین تماس قبل از تولد با PCB ها و عملکرد ذهنی غیرطبیعی کودکان، در کودکان متولد شده از مادرانی که مقادیر زیادی ماهی آلوده مصرف کرده بودند، گزارش شده است. مطالعات اپیدمیولوژیک افزایش چندین نوع سرطان از جمله ملانوم، سرطان پستان، پانکراس و تیروئید را اثبات کرده‌اند. این یافته‌ها و مطالعات انجام شده بر روی حیوانات دلایل کافی برای طبقه‌بندی شدن برخی از PCB های co-planar توسط IARC در کلاس I سرطان‌زاهای انسانی را فراهم آورد. IARC این موضوع را در رساله‌ی شماره ۱۰۰ خود آورده است. اطلاعات جامعی در خصوص EPA، بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه در سایت زیر موجود است. http://www.epa.gov/pcbs.

بی‌فنیل‌های پلی برومینه (PBB ها) و اترهای آنها (PBDE ها) در بسیاری از خواص پایدار سمی و آسیب‌رسان به محیط با PCB ها مشترک هستند. این مواد در دهه‌ی ۵۰ میلادی به عنوان ضد اشتعال معرفی شده و از آن زمان تاکنون به مقدار زیادی استفاده شده‌اند. بی‌فنیل‌های دیگر تولید و استفاده نمی‌شوند اما اترهای آنها به عنوان ضد اشتعال در پلاستیک‌های به کار رفته در تخت‌خواب و در لوازم داخل اتومبیل استفاده می‌شود. آلودگی به ضد اشتعال‌های PBB در ناحیه‌ی Great Lake وسیع است و موجب مواجهه‌ی وسیع مردم با آن شده است. IARC، PBC ها را در کلاس 2a (سرطان‌زاهای احتمالی برای انسان) قرار داده است. PDBEها دسته‌بندی نشده‌اند، اطلاعات EPA در خصوص PBB و PBDEs ها را می‌توان در آدرس زیر یافت:

http://www2.cpa.gov/fedfac/technical-fact-sheet-polybrominated-diphenyl-ethers-pbdes-and-polybrominated-biphenyl-pbbs.

دی‌بنزو-*p*- دیوکسین‌های پلی‌کلرینه (PCDDها)، یا **دیوکسین‌ها**، یک گروه هالوژنه‌ی همنوع محسوب می‌شوند که در بین آنها، تتراکلرو دی بنزو دیوکسین **(TCDD)** از همه بیشتر مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است. گروه بزرگی از ترکیبات شبه دیوکسین، شامل **دی‌بنزوفورانهای پلی کلرینه (PCDFs)** و **بی‌فنیل‌های هم‌سطح**[1] وجود دارد. درحالی‌که PCB ها به صورت تجاری مورد مصرف قرار می‌گرفتند، PCDDs و PCDFs فرآورده‌های فرعی و آلاینده‌های محیطی هستند که به دلیل احتراق کنترل‌نشده ایجاد می‌شوند. در موارد گرمای غیرقابل انتظار تا میزان بالاتر از ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد، مثلاً در رعد و برق یا آتش‌سوزی الکتریکی در ترانسفورمرهای حاوی PCB نیز این مواد تولید می‌شوند. این مواد شیمیایی، مانند PCBها، بسیار پایدار و به شدت محلول در چربی هستند. متابولیزه شدن بسیار اندک صورت می‌پذیرد و موادی به شدت مقاوم در برابر تجزیه محیطی هستند. تاکنون چندین مرتبه، محیط زیست به شدت با دیوکسین‌ها و فوران‌های منشأ گرفته از سایت‌های صنعتی آلوده شده است. مقالات اخیر، متعاقباً افزایش میزان بروز بیماری‌های مزمن (مانند دیابت، سندرم متابولیک و چاقی) را در افرادی که با این مواد مواجهه داشته‌اند، گزارش داده‌اند. مطالعات آزمایشگاهی انجام گرفته بر روی غلظت خونی TCDD و متابولیت‌های آن، دانش ما نسبت به میزان پایداری و متابولیسم این آلوده‌کننده‌ها را افزایش داده‌اند.

---

1. coplanar

در حیوانات آزمایشگاهی، در صورت تجویز مقادیر کافی TCDD طیف گسترده‌ای از تأثیرات سمی ظاهر خواهند شد که عبارتند از سندرم تحلیل رفتن (wasting) (کاهش وزن شدید به همراه کاهش توده عضلانی و بافت چربی)، آتروفی تیموس، تغییرات اپیدرمال، سمیت کبدی، سمیت ایمنی، تأثیراتی بر روی تولیدمثل و نمو، تراتوژن بودن و سرطان‌زایی. تأثیرات دیده شده در کارگران کارخانجات تولیدکننده TCDD و مشتقات آن، تنها به صورت درماتیت تماسی و کلرآکنه بوده-اند. در بیمارانی که به شدت با TCDD مسموم شده‌اند، ممکن است کلرآکنهٔ تنها تظاهر بیماری باشد.

وجود TCDD در ۲، ۴، ۵- T (با نام تجاری سیلوکس) تا حد زیادی مسئول ایجاد سایر مسمومیت‌های انسانی ناشی از علف-کش‌ها شناخته شده بود. برخی از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که رابطه‌ای میان تماس شغلی با علف‌کش‌های فنوکسی و افزایش میزان بروز لنفوم غیر هوچکین وجود دارد. بنظر می‌رسد TCDD موجود در این علف‌کش‌ها در ایجاد برخی سرطان‌ها نظیر سارکوم‌های بافت نرم، سرطان ریه، لنفوم هوچکین و سایر تومورها نقش داشته باشد. TCDD در طبقه‌بندی IARC، در کلاس I کارسینوژن‌های شناختهٔ انسانی قرار گرفته است. دیگر ترکیبات هالوژنه از این دست، تاکنون بر حسب کارسینوژن بودن دسته‌بندی نشده و در کلاس ۳ IARC قرار گرفته‌اند.

ترکیبات پرفلوئورینه (PFCs)

هیدروکربن‌های پرفلوئورینه از اواسط قرن ۲۰ مورد توجه تجاری قرار گرفتند. از این مواد در ساخت مواد سرد کننده برای سیستم‌های تهویه مطبوع، مواد مصنوعی حمل‌کنندهٔ اکسیژن در مطالعات بالینی، ایجاد لعاب ضد حرارت، ضد رنگ و نچسب برای لوازم آشپزی، و همچنین تولید منسوجات و دیگر مواد استفاده می-شود. فلوئوروکربن‌ها به مقدار انبوه تولید شده و به صورت گسترده در محیط پراکنده شده‌اند. زمانی‌که مشخص شد انتقال فلوئوروکربن‌های دارای وزن مولکولی کم به لایهٔ تروپوسفر، بر لایهٔ ازون اثرات تخریبی دارد، استفاده از آنها منع شد. ترکیباتی که سنگین وزن‌تر بوده و فلوئور بیشتری نیز در آنها به کار رفته است، امروزه مواد پرفلوئورینه نامیده شده (مانند تفلون) و استفاده از آنها نیز بسیار شایع شده است. مانند برخی دیگر از هیدروکربن‌های هالوژنه، تأثیرات نامطلوب ترکیبات پرفلوئورینه بر محیط نیز آشکار شده، و احتمال سمی بودن آنها برای انسان نیز وجود دارد. به همین دلیل، مانند هیدروکربن‌های کلرینه و برومینه، استفاده تجاری از ترکیبات پرفلوئورینه نیز زیر سؤال رفته است.

گزارش مرکز جلوگیری و کنترل بیماری‌ها (CDC) در خصوص PFCها مرجع مفیدی در این زمینه است و می‌توان آن را در آدرس زیر یافت:

http://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/PFCs_FactSheet.pdf.

۱. *سمیت برای انسان*- نگرانی در خصوص PFCها متوجه خواص استروژنیک و تجمع و پایداری آنها در انسان است. مواجهه با ترکیبات پرفلوئورو از طریق بلع و استنشاق آنها صورت می‌گیرد. از آنجایی که این ترکیبات وارد زنجیرهٔ غذایی و منابع آب می‌شوند، و پایداری بالایی نیز دارند، خوردن غذا و آب آلوده به این مواد یکی از راه‌های اصلی تجمع آنها در انسان است. نیمه عمر PFOA در انسان در حدود ۳ سال تخمین زده شده است. به نظر می‌رسد PFOA به عنوان یک مادهٔ شیمیایی پایدار که در فعالیت سیستم درون‌ریز اختلال ایجاد می‌کند، بر تولید مثل، تکثیر سلولی و دیگر مکانیسم‌های هموستاز سلولی اثرات نامطلوب بلندمدتی خواهد داشت. مشخص شده است که بسیاری از PFCها (اما نه ترکیبات پرفلوروی مشتق از PFOA) موجب تکثیر سلول‌ها در سرطان پستان می‌شوند. با این‌حال، یک مطالعهٔ اپیدمیولوژیک که اخیراً انجام شد، بین سرطان کلیه و احتمالاً سرطان‌های پروستات، تخمدان و لنفوم غیر هوچکینی و سطوح سرمی بالا و خیلی بالای PFOA در کارگران، ارتباط به لحاظ آماری معناداری کشف کرده است. همچنین ممکن است PFOA با افزایش کلسترول و اختلالات اوریک اسید نیز تا حدودی مرتبط باشد. در نهایت، نوعی بیماری حاد ریوی به نام **تب بخار پلیمر**[1] نیز ناشی از تغییرات PFOA در اثر حرارت[2] است. همانند تب بخار فلز که در نتیجهٔ تبخیر کادمیوم جوشکاران را مبتلا می‌سازد، تب بخار پلیمر نیز شروع سریعی داشته و چند ساعت پس از مواجهه با بخار PFOA ایجاد می‌شود؛ این بیماری ممکن است موجب زجر تنفسی شدید شود. به وجود آمدن علایم مزاجی مثل کسالت، تب و لرز، و زجر تنفسی از خصوصیات بارز بیماری‌های تب بخار است. در حالی‌که تب بخار پلیمر معمولاً خفیف و خود محدود شونده است، گاه ادم ریوی غیر قلبی نیز دیده می‌شود. با بالا رفتن دمای PFOA تا ۴۰۰- ۳۵۰ درجهٔ سانتی‌گراد، بخارات سمی که می‌توانند مسبب تب بخار پلیمر باشند، از آن آزاد می‌شوند. داغ شدن بیش از حد وسایل آشپزی یا سوختن منسوجات روکش‌دار ممکن است باعث پدید آمدن چنین حالتی شوند.

دیگر تأثیرات این مواد بر انسان به درستی مشخص نشده است؛ گرچه مطالعه بر روی حیوانات، اثرات سمی بر روی سیستم ایمنی، کبد، سیستم درون‌ریز، و همچنین افزایش برخی تومورها و مرگ در دورهٔ نوزادی را نیز نشان داده‌اند. انجمن سرطان آمریکا در این خصوص گزارش مفیدی دارد که می‌توان آن را در آدرس زیر یافت:

---

1. Polymer fume fever
2. Pyrolysis

http://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/teflon-and-perfluorooctanoic-acid--pfoa.html

۲. سم‌شناسی محیطی- ترکیبات پرفلوئورو مواد شیمیایی پایداری هستند که تأثیرات وسیعی بر محیط داشته‌اند. امروزه PFOA و دیگر ترکیبات مرتبط به وفور در آب، خاک و بسیاری از حیوانات خشکی‌زی و پرندگان دیده می‌شوند. در ارگانیسم‌های آبزی نیز مقدار زیادی PFC تجمع یافته است. مرکز محیط زیست کانادا ارزیابی جامعی از خطرات ترکیبات پرفلوئورو به عمل آورده است، و برای مدیریت PFOA و ترکیبات مرتبط راهنمایی تهیه کرده است که می‌توان آنها را در آدرس زیر مشاهده کرد:

http://www.ec.gc.ca/ese-ese/default.asp?lang=En&n=451C95ED-1.

مختل‌کننده‌های سیستم درون‌ریز

اثرات بالقوه خطرناک برخی مواد شیمیایی موجود در محیط، قابل توجه هستند زیرا خصوصیات شبه‌استروژنی یا ضدآندروژنی دارند. همچنین برخی ترکیبات، عملکرد تیرویید را تغییر می‌دهند. بعد از سال ۱۹۹۸، مواد شیمیایی را در سطح جهان از این جنبه‌ها، اولویت‌بندی، غربالگری و آزمایش کردند. این مواد، فعالیت یک هورمون را تقلید، تشدید یا مهار می‌کنند، و عبارتند از برخی اجزای گیاهی (فیتواستروژن‌ها) و مایکواستروژن‌ها و همچنین برخی مواد صنعتی، عوامل ارگانوکلرینه‌های پایدار (مانند DDT، PCBها) و ضد اشتعال‌های برومینه. نگرانی‌هایی در رابطه با نقش این مواد در آلودگی محیط زیست، ظهور تجمع زیستی، و احتمال سمیت وجود دارد. برای وضع اهداف نظارتی نمی‌توان تنها بر اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی تکیه کرد، و مطالعه بر روی حیوانات ضروری به نظر می‌رسد. تغییر در سیستم درون‌ریز در برخی از بی‌مهرگان دریایی و خزندگان مشاهده شده است. با این حال، هنوز در انسان رابطه علت و معلولی میان تماس با یک عامل محیطی اختصاصی و عارضه جانبی ناشی از تغییر در سیستم درون‌ریز به اثبات نرسیده است. مطالعات اپیدمیولوژیک بر روی افراد در معرض غلظت‌های زیاد مواد مختل‌کننده سیستم درون‌ریز در حال انجام هستند. بر اساس برخی یافته‌ها، سرطان‌های پستان و سایر اعضای تناسلی در این بیماران افزایش می‌یابند. احتیاط حکم می‌کند که از تماس با این مواد شیمیایی که عملکرد غدد درون‌ریز را مختل می‌کنند، حتی‌الامکان پرهیز شود.

آزبست

آزبست با اشکال مختلف بیش از ۱۰۰ سال است که در صنعت به کار می‌رود. نشان داده شده است که تمامی انواع آزبست موجب ابتلا به بیماری فیبروز پیشروندهٔ ریوی، سرطان ریه و مزوتلیوما می‌شوند. هر یک از اشکال آزبست (از جمله chrysotile asbestos)، احتمال سرطان ریه و مزوتلیما را افزایش می‌دهند. سرطان ریه در پی تماس با غلظت‌هایی کمتر از مقادیر مورد نیاز برای ایجاد آزبستوز روی می‌دهد. مطالعات بسیار گسترده بر روی کارگران عایق‌کاری، نشان داده است که مصرف دخانیات و تماس با پرتو رادون با یک مکانیسم هم‌افزا، احتمال بروز سرطان ریه بر اثر آزبست را افزایش می‌دهند. مواجهه با آزبست و استعمال سیگار ترکیب بسیار خطرناکی است. تمام اشکال آزبست با دوزهای بسیار کم باعث مزوتلیومای جنب یا صفاق می‌شوند. سایر انواع سرطان از جمله سرطان کولون، سرطان حنجره، سرطان معده و شاید حتی لنفوم در پی تماس با آزبست افزایش می‌یابند. مکانیسم ایجاد سرطان بر اثر آزبست هنوز روشن نیست. این ادعا که chrysotile asbestos باعث مزوتلیوما نمی‌شود، با نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک بر روی کارگران منافات دارد. اطلاع از این واقعیت که تمام اشکال آزبست خطرناک و سرطان‌زا هستند، بسیاری از کشورها را بر آن داشته که تمام کاربردهای آزبست را ممنوع کنند. برخی کشورها نظیر کانادا، زیمباوه، روسیه و برزیل که هنوز آزبست تولید می‌کنند، مدعی‌اند که اگر مقررات محیط کار به دقت رعایت شوند، می‌توان از آزبست بی هیچ خطری استفاده کرد. با این حال، مطالعات نشان داده که «استفاده بی‌خطر» از آزبست بسیار دشوار است.

تلاش‌های اخیر جهت محدود کردن مبادله بین‌المللی آزبست توسط فشار شدید صنعت آزبست و کشورهای تولیدکننده آن خنثی شده است. اطلاعات در مورد کشورهایی که در حال حاضر آزبست را ممنوع کرده‌اند و نیز در مورد جنبش بین‌المللی ممنوعیت آزبست را در این سایت می‌توان مشاهده کرد:

http://ibasecretariat.org/alpha-ban-list.php

فلزات

مسمومیت شغلی و محیطی با فلزات، شبه‌فلزات و ترکیبات فلزی، یک معضل بهداشتی عمده به حساب می‌آید. تماس در محیط کار در بسیاری از صنایع، در خانه و اماکن دیگر (در محیط‌های غیرشغلی) شایع است. استفاده از سموم فلزی کلاسیک (آرسنیک، سرب، و جیوه) به طور گسترده ادامه دارد (و درمان مسمومیت با آنها در فصل ۵۷ خواهد آمد). تماس شغلی و مسمومیت با فلزاتی نظیر بریلیوم، کادمیوم، منگنز و اورانیوم معضلات شغلی نسبتاً جدیدی هستند. در سال ۲۰۱۶، کبالت و ترکیبات آزادکننده‌ی کبالت توسط مؤسسه ملی علوم بهداشت محیط به عنوان مواردی که "به‌طور منطقی انتظار می‌رود" برای انسان سرطان‌زا باشند، نامیده شدند.

بریلیوم

بریلیوم (Be) یک فلز قلیایی سبک است که ویژگی‌های خاصی را به سرامیک‌ها و آلیاژهای خود می‌بخشد. از آلیاژ بریلیوم- مس در ساخت

کامپیوتر، محفظهٔ سلاح‌های هسته‌ای، در وسایلی که به سختی بالایی نیاز دارند (مانند مخروط سرامیکی رأس موشک‌ها) و همچنین در صفحه‌های عایق حرارت در فضاپیماها استفاده می‌شود. به دلیل استفاده از بریلیوم در وسایل دندانپزشکی، دندانپزشکان و کارگران سازنده ابزار دندانپزشکی با مقادیر سمی غبار بریلیوم سر و کار دارند و ممکن است دچار بیماری بریلیوم شوند.

بریلیوم از راه استنشاقی بسیار سمی است و توسط IARC در کلاس ۱ (سرطان‌زای شناخته‌شده در انسان) طبقه‌بندی می‌شود. تنفس ذرات بریلیم باعث ابتلا به هر دو نوع حاد و مزمن بیماری بریلیم می‌شود که مشخصهٔ آن فیبروز پیشروندهٔ ریوی است. بیماری پوستی نیز در کارگرانی که با بریلیوم سر و کار دارند، گزارش شده است. بیماری ریوی، بیماری بریلیوم مزمن (CBD) نامیده می‌شود که یک فیبروز ریوی گرانولوماتوی مزمن است. در ۵ تا ۱۵ درصد از جمعیت که نسبت به بریلیوم حساس هستند، بیماری بریلیوم مزمن بر اثر فعال شدن یک حمله خودایمن در پوست و ریه‌ها پدید می‌آید. این یک بیماری پیشرونده می‌باشد و ممکن است به معلولیت شدید، سرطان و مرگ بینجامد. اگرچه برخی رویکردهای درمانی امیدهایی را ایجاد کرده است، پیش‌آگهی در اکثر موارد بد است.

در حال حاضر، سطح مجاز تماس با بریلیوم $۰/۰۱\mu g/m^3$ در یک دوره ۳۰ روزه یا $۲\mu g/m^3$ در یک دوره ۸ ساعته است که نمی‌تواند در مقابل بیماری بریلیوم مزمن محافظت کند. هم NIOSH و هم ACGIH مقادیر حد آستانه کمتر از $۰/۰۵\mu g/m^3$ را برای PEL و TLV، هشت ساعته توصیه کرده‌اند. این توصیه‌ها هنوز به کار گرفته نشده‌اند. اطلاعات OSHA در زمینه بریلیوم در سایت https://www.osha.gov/SLTC/beryllium/ index.html .قابل مشاهده است.

تصور نمی‌شود که تماس با بریلیوم در محیط زندگی، سلامت انسان را به خطر اندازد، مگر در اماکن مجاور کارخانه‌ها که هوا، آب و خاک آلوده دارند.

کادمیوم

کادمیوم (Cd) یک فلز واسطهٔ پرمصرف در صنعت است. کارگران در حین ساخت باتری‌های نیکل- کادمیوم، رنگ‌سازی، ساخت مواد یوتکتیک[1] که نقطهٔ ذوب پایینی دارند، ساخت مواد درخشان تلوزیون‌ها[2] و در حین لحیم‌کاری و آبکاری در معرض کادمیوم قرار می‌گیرند. کادمیوم در ساخت مواد نیمه‌هادی و پلاستیک‌ها نیز کاربرد وسیعی به عنوان تثبیت‌کننده دارد. کادمیوم اغلب از ذوب غبار باقیمانده از صنایع سرب به دست می‌آید و کارگرانی که در قسمت ذوب کادمیوم مشغول هستند، در معرض مسمومیت همزمان با سرب و کادمیوم قرار دارند.

کادمیوم از راه استنشاقی و خوراکی سمی است. هنگام آبکاری فلزات با کادمیوم یا جوشکاری با فلزات حاوی کادمیوم، غباری که متصاعد می‌شود، یک اختلال تنفسی حاد موسوم به **«تب بخار کادمیوم»** ایجاد می‌کند. این اختلال که در جوشکاران شایع است، با لرز، سرفه، تب و بی‌حالی مشخص می‌گردد. اگرچه این عارضه ممکن است باعث پنومونی شود، معمولاً یک اختلال موقتی است. با این حال، تماس درازمدت با غبار کادمیوم، یک فیبروز ریوی جدی‌تر و پیشرونده را ایجاد می‌کند. همچنین اگر تماس با کادمیوم ادامه یابد، آسیب شدید کلیه‌ها (از جمله نارسایی کلیوی) ایجاد می‌شود. کادمیوم یک ماده سرطان‌زای شناخته‌شده برای انسان است و توسط IARC در گروه یک طبقه‌بندی می‌شود.

در حال حاضر، OSHA مقادیر حد آستانه برای کادمیوم را $۵\mu g/m^3$ اعلام کرده است که البته برای محافظت کارگران کافی نیست. استاندارد OSHA در خصوص کادمیوم را می‌توان در آدرس زیر مشاهده کرد:

http://www.oshagov/pls/oshaweb/owadisp.show-document?p-table-standard&p-id=10036.

نانومواد

بنا به تعریف هر شیئی از هر جنسی که باشد، طبیعی باشد یا مصنوعی، در صورتی که حداقل یکی از ابعاد آن بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر (nm) باشد، نانوماده نامیده می‌شود. بخش سلامت و ایمنی دانشگاه استنفورد، تعریف دقیق‌تری ارائه داده است که می‌توان آن را در آدرس زیر یافت:

http://ehs.stanford.edu/topic/hazardous-materials/nanomaterials.

چندی است مواد نانو از نظر تجاری مورد توجه روز افزونی قرار گرفته‌اند، به‌طوری که امروزه از این مواد برای مقاصد بسیار گوناگونی استفاده می‌شود. در صنعت تولید دارو، ذرات نانو برای رساندن داروهای شیمی‌درمانی و دیگر داروها به بافت هدف، مورد آزمایش و استفاده قرار می‌گیرند. موادی که در حال حاضر به صورت نانو تولید شده‌اند عبارتند از: نانوسیم‌هایی از جنس طلا، نقره، کادمیوم، ژرمانیوم، سرامیک، و آلومینیوم؛ نانولوله‌هایی از جنس کربن، سیلیکون و ژرمانیوم؛ نانوکریستال‌هایی از جنس اکسید روی؛ ورقه‌های نانوی ساخته شده از طلا؛ و مکعب‌های نانوی ساخته شده از اکسید مس. افزایش استفاده از مواد نانو سبب انتشار این مواد به درون محیط کار و زندگی شده است. به دلیل اینکه مواد نانو از نظر واکنش‌پذیری فیزیکی و شیمیایی الگوی منحصر به فردی دارند، سم‌شناسی آنها معمولاً نوظهور است؛ در صورت

1. eutectic
2. Television phosphors

پراکنش این مواد مصنوعی در محیط زیست، اطلاعات کافی در مورد تأثیرات احتمالی آنها بر انسان و محیط زیست در دست نیست. در راهنمای سلامت و ایمنی آزمایشگاه که توسط دانشگاه کارولینای شمالی منتشر شده است، مشکلات کار با مواد نانو در آزمایشگاه و روش استفادهٔ ایمن از آنها مطرح شده است؛ این راهنما در آدرس زیر موجود است:

http://ehs.unc.edu/manuals/laboratory/chapter-18/.

۱. *سم‌شناسی برای انسان*- انسان از طریق تنفس، بلع، جذب پوستی، و تزریق وریدی مواد نانو در معرض آنها قرار می‌گیرد. به دلیل خواص فیزیکی- شیمیایی منحصر به فرد این مواد، مسمومیت با این مواد ممکن است با مسمومیت با مواد بزرگ‌تر و حجیم‌تری که در سم‌شناسی سنتی با آنها مواجه هستیم، متفاوت یا مشابه باشد. نحوهٔ مواجهه با مواد نانو، بر احتمال رسیدن آنها به اندام یا سلول‌های هدف تأثیر می‌گذارد. این مواد می‌توانند از غشاهای سلولی عبور کرده و از این‌رو ممکن است پاسخ سلولی را در مقیاس نانو تحت تأثیر قرار دهند. مشخص شده است که نانو ذرات ساخته شده از سیلیس، در انسان موجب مسمومیت کلیوی می‌شوند؛ و نانو ذراتی که از جنس اکسید روی هستند برای سلول‌های کبدی سمی می‌باشند. همچنین نشان داده شده است که نانولوله‌های چند لایهٔ ساخته شده از کربن، بر سلول‌های ریهٔ انسان اثرات سمی دارند. سمیت نانو ذرات دی‌اکسید تیتانیوم که از آنها به صورت گسترده در کرم‌های ضد آفتاب، دیگر مواد آرایشی و دارویی و بسیاری دیگر از محصولات استفاده می‌شود، برای ریه و برخی دیگر از اعضای بدن گزارش شده است.

۲- *سم‌شناسی محیطی*- مواد نانو در تمامی سطوح چرخهٔ صنعتی، از جمله هنگام تولید، انتقال، استفاده و انهدامشان می‌توانند وارد محیط زیست شوند. این مواد در صورت ورود به چرخهٔ زباله، می‌توانند وارد شبکهٔ آب شوند، یا از طریق انتقال با باد یا خاک به زنجیرهٔ غذایی راه یابند. بیانیهٔ EPA در خصوص ردیابی مواد نانو به محیط زیست در آدرس زیر موجود است:

https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-03/documents/ffrrofactsheet-emergingcontaminant-nanomaterials-jan2014-final.pdf.

تولید روز افزون مواد نانو و استفاده‌های متعدد از آنها، به آلودگی محیط زیست منجر شده است. بسیاری از گونه‌ها از جمله باکتری‌ها، پستانداران کوچک، ماهی‌ها و دیگر ارگانیسم‌های آبزی، در آزمایشگاه از نظر مسمومیت با مواد نانو مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در حال حاضر بررسی تأثیرات مواد نانو بر اکوسیستم‌ها مورد توجه است و تحقیقات زیادی در این زمینه در دست اقدام است.

منابع

Anonymous: Acute illnesses associated with insecticides used to control bed bugs—seven states, 2003-2010. MMWR 2011;60:1269.

Brandt A et al: The neonicotinoids thiacloprid, imidacloprid, and clothianidin affect the immunocompetence of honey bees (*Apis mellifera L.*). J Insect Physiol 2016;86:40.

Bräuner EV et al: A prospective study of organochlorines in adipose tissue and risk of non-Hodgkin lymphoma. Environ Health Perspect 2012;120:105.

Buckley A et al: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning: A systematic review and critical analysis of the evidence. Toxicol Rev 2005;24:75.

Carlsen HK et al: Ozone is associated with cardiopulmonary and stroke emergency hospital visits in Reykjavík, Iceland 2003–2009. Environ Health 2013;12:28.

Cattani D et al: Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus. Involvement of glutamate excitotoxicity. Toxicology 2014;320C:34.

Cha YS et al: Pyrethroid poisoning: Features and predictors of atypical presentations. Emerg Med J 2014;31:899.

Cummings KJ et al: A reconsideration of acute beryllium disease. Environ Health Perspect 2009;117:1250.

Dockery DW et al: Effect of air pollution control on mortality and hospital admissions in Ireland. Res Rep Health Eff Inst 2013;176:3.

Fanelli V et al: Acute respiratory distress syndrome: New definition, current and future therapeutic options. J Thorac Dis 2013;5:326.

Fucic A et al: Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: Reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. Environ Health 2012;11(Suppl 1):S8.

Gawarammana IB, Buckley NA: Medical management of paraquat ingestion. Br J Clin Pharmacol 2011;72:745.

Geusau A et al: Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) intoxication: Clinical and laboratory effects. Environ Health Perspect 2001;109:865.

Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC: *Clinical Toxicology of Commercial Products*, 5th ed. Williams & Wilkins, 1984.

Goyal P, Mishra D, Kumar A: Vehicular emission inventory of criteria pollutants in Delhi. Springerplus 2013;2:216.

Haley RW et al: Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. Toxicol Appl Pharmacol 1999;157:227.

Hamm JI, Chen CY, Birnbaum LS: A mixture of dioxin, furans, and non-ortho PCBs based upon consensus toxic equivalency factors produces dioxin-like reproductive effects. Toxicol Sci 2003;74:182.

Hatch GE et al: Biomarkers of dose and effect of inhaled ozone in resting versus exercising human subjects: Comparison with resting rats. Biomark Insights 2013;8:53.

Heinrich J et al: Long-term exposure to NO2 and PM10 and all-cause and cause-specific mortality in a prospective cohort of women. Occup Environ Med 2013;70:179.

Jacobson JL, Jacobson SW: Association of prenatal exposure to an environmental contaminant with intellectual function in childhood. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40:467.

Järvholm B, Reuterwall C: A comparison of occupational and non-occupational exposure to diesel exhausts and its consequences for studying health effects. Occup Environ Med 2012;69:851.

Kao JW, Nanagas KA: Carbon monoxide poisoning. Emerg Med Clin North Am 2004;22:985.

Kelleher P, Pacheco K, Newman LS: Inorganic dust pneumonias: The metal-related parenchymal disorders. *Environ Health Perspect 2000;108(Suppl 4):685.*

Lorenzoni PJ et al: An electrophysiological study of the intermediate syndrome of organophosphate poisoning. J Clin Neurosci 2010;17:1217.

Lotti M, Moretto A: Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. Toxicol Rev 2005;24:37.

Mann A, Early GL: Acute respiratory distress syndrome. Mo Med 2012;109:371.

Maras M et al: Estrogen-like properties of fluorotelomer alcohols as revealed by mcf-7 breast cancer cell proliferation. Environ Health Perspect 2006;114:100.

Mrema EJ et al: Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. Toxicology 2013;307:74.

Nowack B et al: Analysis of the occupational, consumer and environmental exposure to engineered nanomaterials used in 10 technology sectors. Nanotoxicology 2013;7:1152.

Rappaport SM et al: Human benzene metabolism following occupational and environmental exposures. Chem Biol Interact 2010;184:189.

Raub JA et al: Carbon monoxide poisoning—a public health perspective. Toxicology 2000;145:1.

Ray DE, Fry JR: A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. Pharmacol Ther 2006;111:174.

Rusyn I et al: Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard. Pharmacol Ther 2014;141:55.

Sadasivaiah S, Tozan Y, Breman JG: Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) for indoor residual spraying in Africa: How can it be used for malaria control? Am J Trop Med Hyg 2007;77(6 Suppl):249.

Sharifi S et al: Toxicity of nanomaterials. Chem Soc Rev 2012;41:2323.

Shusterman DJ: Polymer fume fever and other fluorocarbon pyrolysis-related syndromes. Occup Med 1993;8:519.

Soderlund DM et al: Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: Implications for cumulative risk assessment. Toxicology 2002;171:3.

St Hilaire S et al: Estrogen receptor positive breast cancers and their association with environmental factors. Int J Health Geogr 2011;10:10.

پاسخ مطالعهٔ موردی

این کودک نشانه‌ها (و شرح حال) کلاسیک مواجهه با منوکسیدکربن (CO) را نشان می‌دهد. در مسمومیت با CO پالس اکسی‌متری قابل اعتماد نیست. هرچند ممکن است ابزارهای جدید قادر باشند بین کربوکسی هموگلوبین (CO-Hgb) و هموگلوبین افتراق دهند. مراحل ABCD درمان مسمومیت را آغاز کنید (ر. ک فصل ۵۸). اکسیژن با جریان بالا الزامی است و باید از طریق یک ماسک که به خوبی روی صورت قرار گرفته باشد و یا لوله اندوتراکئال تجویز شود. نمونه خون بیمار جهت بررسی از نظر گازهای خونی و میزان کربوکسی هموگلوبین اخذ می‌شود. در صورت میزان کربوکسی هموگلوبین بالاتر از ۵۰٪ درمان با اکسیژن هیپرباریک (در صورت فراهم بودن) می‌تواند در نظر گرفته شود. نوار قلب بیمار باید بصورت دائم از نظر آریتمی‌ها پایش شود. در صورت بروز تشنج داروهای ضد تشنج ممکن است ضرورت یابند. آسیب عصبی ناشی از مسمومیت با CO می‌تواند جزئی و طولانی‌مدت باشد؛ در صورت لزوم کودک باید تا چند سال پیگیری شود. جنین بطور خاص نسبت به هیپوکسی حساس است و اگر مادر باردار باشد باید میزان کربوکسی هموگلوبین خون وی اندازه‌گیری شود. اگر این میزان بالا باشد، درمان با اکسیژن هیپرباریک باید در نظر گرفته شود.

فصل

۵۷

مسمومیت با فلزات سنگین و عوامل شلات‌کننده

Michael J. Kosnett, MD, MPH

مطالعهٔ موردی

پس از انجام مراسم صبح یکشنبه، ۲۷ نفر از شرکت‌کنندگان در مراسم دورهمی کلیسا حضور یافتند که در آنجا قهوه، غذاهای تنوری و ساندویچ سرو شده بود. طی ۶۰-۱۵ دقیقه ۱۳ نفر از آنها دچار احساس ناخوشایندی در شکم و استفراغ شدند که در ساعت‌های بعد اسهال غیرخونی هم به آن اضافه شد. طی ۱۲ ساعت، ۷ نفر از این تعداد با علائم و نشانه‌های گوارشی، افت فشارخون و اسیدوز متابولیک با آنیون‌گپ بالا بستری شدند. احیا با مایعات و تجویز داروهای تنگ‌کننده‌ی عروق منجر به برون‌ده ادراری کافی گردید. چه تشخیص‌هایی را باید در نظر داشت؟ چه بررسی‌هایی باید صورت گیرد و چه درمانی باید در نظر گرفته شود؟

برخی فلزات مثل آهن جهت حیات ضروری می‌باشند، در حالی‌که بقیه، مثل سرب، در همه ارگانیسم‌ها وجود دارند، اما هیچ هدف بیولوژیک سودمندی را دنبال نمی‌کنند. بعضی از قدیمی‌ترین بیماری‌های انسان را می‌توان به مسمومیت با فلزات سنگین در رابطه با توسعه معادن فلزات، تصفیه، و استفاده از آنها، نسبت داد. حتی با وجود شناخت فعلی از خطرات فلزات سنگین، میزان وقوع مسمومیت در حد قابل ملاحظه‌ای باقی مانده و نیاز به اقدامات پیشگیری‌کننده و درمان مؤثر همچنان احساس می‌شود. فلزات سنگین سمی با عملکرد کاتیون‌های ضروری تداخل کرده، موجب مهار آنزیمی، ایجاد استرس اکسیداتیو، تغییر در بیان ژن و اختلال در پیام‌دهی سلولی می‌شوند؛ به همین دلیل نشانه‌ها و علایمی که از درگیری چند دستگاه بدن حکایت می‌کنند، شاه‌علامت مسمومیت با فلزات سنگین هستند.

هنگامی‌که مسمومیت روی می‌دهد، می‌توان با استفاده از مولکول‌های شلات‌کننده یا متابولیت‌هایی که در بدن از تغییر آنها پدید می‌آیند، دفع این فلزات از بدن را تسهیل کرد. (واژه *chela* به معنای چنگال[1] است). داروهای شلات‌کننده در قسمت دوم این فصل بحث شده‌اند.

سم‌شناسی فلزات سنگین

سرب

مسمومیت با سرب یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های شغلی و محیطی در جهان است. علی‌رغم شناسایی خطر آن، سرب به طور گسترده‌ای همچنان مصرف تجاری دارد. (از جمله در تولید باتری‌ها [در حدود ۹۰ ٪ کل مصرف در آمریکا]، مهمات، آلیاژهای مختلف، لحیم‌کاری، شیشه، پلاستیک‌ها، رنگ و سرامیک). فرسایش لوله‌های سربی ساختمان‌های قدیمی یا خطوط آب باعث آلودگی و افزایش غلظت سرب آب لوله‌کشی می‌شود. تماس محیطی با سرب عملاً اجتناب‌ناپذیر است، زیرا سرب توسط انسان در هوا، آب و غذا پراکنده گشته، اما در طی سه دهه اخیر از سطح آن به میزان چشمگیری کاسته شده است، که این به دلیل کاهش مصرف سرب در بنزین، کاهش تماس با رنگ‌های سرب‌دار، و دیگر محصولات

1. claw

مصرفی سرب‌دار مانند لحیم‌کاری قوطی‌هایی که به عنوان ظروف مواد غذایی مورد استفاده قرار گرفتند است. قانون‌گذاران ایالات متحده در سال ۲۰۱۱ حداکثر مواجهه مجاز با سرب در محصولات مربوط به کودکان را تا حد ۱۰۰ppm کاهش دادند. از سرب همچنان در برخی فرآورده‌ها مانند بنزین مورد استفاده در حمل و نقل هوایی (در هواپیماها که موتور پیستونی دارند) استفاده می‌شود. وجود سرب در برخی داروهای سنتی (مانند دو نوع دوای مکزیکی به نام‌های Azarcon و Greta و همچنین برخی فرآورده‌های Ayurvedic) و مواد آرایشی (مانند سرمه که در برخی جوامع آفریقایی و آسیایی اطراف چشم‌ها کشیده می‌شود) موجب مواجهه‌ی کودکان و بزرگسالان با سرب می‌شود. علی‌رغم اینکه مراقبت‌های بهداشت عمومی و بهبود شرایط محیط کار موجب افت میزان بروز مسمومیت‌های شدید و خطرناک با سرب شده‌اند، هنوز توجه محققین به سمت تماس با مقادیر اندک سرب معطوف است. شواهد گسترده‌ای وجود دارد که از تأثیر مواجهه با مقادیر اندک سرب، در بروز عوارض نامطلوب خفیف در عملکرد عصبی شناختی در کودکان حکایت می‌کنند؛ همچنین مقادیر اندک سرب ممکن است موجب افزایش فشارخون و بیماری‌های قلبی عروقی در بزرگسالان شود.

سرب هیچ نقش مفیدی در بدن ایفا نمی‌کند. در اندام‌های هدف کلیدی مانند دستگاه عصبی مرکزی در حال نمو، هیچ آستانه ایمنی برای تماس با سرب وجود ندارد.

فارماکوکینتیک

سرب در حالت غیرآلی، به آهستگی اما به طور مداوم از طریق تنفس و دستگاه گوارش، جذب می‌گردد. سرب در ترکیبات غیر آلی، جذب ضعیفی از راه پوست دارد. جذب غبار سرب از طریق مجاری تنفسی، شایع‌ترین علت مسمومیت صنعتی می‌باشد. دستگاه گوارش راه عمده ورود سرب در تماس‌های غیرصنعتی می‌باشد (جدول ۱- ۵۷). جذب از طریق دستگاه گوارش بسته به ماهیت ترکیب حاوی سرب فرق می‌کند، اما عموماً بزرگسالان در حدود ۱۵- ۱۰٪ از سرب خورده شده را جذب می‌کنند، در حالی‌که در اطفال جذب آن قریب به ۵۰٪ است. کمبود کلسیم رژیم غذایی، کمبود آهن و مصرف سرب با معده خالی، همگی از عوامل تشدیدکننده جذب سرب هستند.

سرب، پس از جذب از مجاری تنفسی یا گوارشی، وارد خون می‌شود؛ ۹۹ درصد از سرب موجود در خون به اریتروسیت‌ها متصل است و ۱ درصد باقی‌مانده در پلاسما است. سرب سپس ابتدا در بافت‌های نرم مثل مغز استخوان، مغز، کلیه، کبد، عضله و گنادها توزیع می‌گردد. در مرحله بعد به سطح ساب پریوست می‌رسد و نهایتاً در ماتریکس استخوانی رسوب می‌کند. سرب از جفت نیز عبور می‌کند و یک خطر بالقوه برای جنین محسوب می‌شود. کینتیک کلیرانس سرب از بدن از یک الگوی چند بخشی پیروی می‌کند، عمدتاً خون و بافت‌های نرم را در بر می‌گیرد و نیمه‌عمر ۱ تا ۲ ماهه دارد؛ اما در استخوان‌ها نیمه‌عمر آن به چند سال تا چند دهه می‌رسد. اصلی‌ترین راه دفع سرب از ادرار است (بیش از ۷۰٪) و بقیه از طریق صفرا، پوست، مو، ناخن‌ها، عرق و شیر دفع می‌گردد. بخشی که دستخوش دفع فوری قرار نمی‌گیرد (تقریباً ۵۰٪ از سرب جذب شده) ممکن است در استخوان‌ها رسوب کند و در بزرگسالان بیش از ۹۰٪ از سرب ذخیره شده بدن را تشکیل می‌دهد. در بیمارانی که میزان سرب ذخیره شده در اسکلت آنها بالا است، به دلیل آزادسازی تدریجی سرب از منابع استخوانی، ممکن است سطح خونی آن سال‌ها پس از تماس اولیه بالا بماند؛ و اختلالاتی که به صورت غیرطبیعی موجب افزایش بازچرخش (Turnover) استخوان می‌شوند مانند هیپرتیروئیدی و بی‌تحرکی طولانی‌مدت ممکن است منجر به مسمومیت آشکار با سرب شوند. مهاجرت تکه‌هایی از یک گلوله سربی به داخل یک مفصل یا به مجاورت استخوان ممکن است علایم و نشانه‌های مسمومیت با سرب را چند سال یا چند دهه بعد از نفوذ گلوله به بدن، ایجاد کند.

فارماکودینامیک

سرب به وسیله چند مکانیسم موجب تأثیرات سمی چند دستگاهی می‌گردد: با مهار فعالیت آنزیمی؛ به وسیله تداخل با فعالیت کاتیون‌های ضروری، به‌ویژه کلسیم، آهن و روی؛ ایجاد استرس اکسیداتیو؛ تغییرات در بروز ژن‌ها؛ تغییرات در پیام‌رسانی سلولی؛ و گسیختگی انسجام غشاها در سلول‌ها و اندامک‌های درون‌سلولی.

الف) دستگاه عصبی

دستگاه عصبی در حال نمو جنین و کودک کم سن وسال، حساس‌ترین اندام هدف برای اثرات سمی سرب است.

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که غلظت خونی سرب کمتر از ۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر منجر به نقایص تحت بالینی عصبی- شناختی در اطفال کم سن و سال می‌گردد و هیچ آستانه‌ای به عنوان سطح «بی‌خطر» نمی‌توان تعیین نمود. رابطه دوز- پاسخ بین غلظت‌های خونی کم سرب و عملکرد شناختی در اطفال کم‌سن و سال غیرخطی است، به‌گونه‌ای که کاهش بهره هوشی بر اثر افزایش سرب خون از ۱ به ۱۰μg/dL (۶/۲ نمره IQ) شدیدتر از تغییر غلظت از ۱۰ به ۳۰μg/dL (۳ نمره IQ) می‌باشد.

بزرگسالان نسبت به اثرات سرب بر دستگاه عصبی مرکزی کمتر حساس هستند، اما تماس درازمدت با غلظت خونی سرب در

جدول ۱-۵۷. سم‌شناسی ترکیبات آرسنیک، سرب و جیوه

	شکل وارد شده به بدن	راه اصلی جذب	توزیع	تأثیرات بالینی اصلی	مکانیسم اثر اصلی	متابولیسم و دفع
آرسنیک	نمک‌های غیرآلی آرسنیک	گوارش، تنفس (تمامی سطوح مخاطی).	عمدتاً بافت‌های نرم (بیش از همه در کبد و کلیه). اتصال محکم در پوست، مو و ناخن‌ها	قلبی عروقی: شوک، آریتمی‌ها، CNS؛ آنسفالوپاتی، نوروپاتی محیطی، گاستروآنتریت؛ پان‌سیتوپنی؛ سرطان (در بسیاری از دستگاه‌ها)	مهار آنزیم‌ها؛ تداخل با فسفریلاسیون اکسیداتیو؛ تغییر در پیام‌رسانی سلولی، تغییر در بیان ژن	متیلاسیون، کلیوی (اصلی)؛ عرق و مدفوع (فرعی)
سرب	اکسیدها و نمک‌های غیرآلی سرب	گوارشی، تنفسی	بافت‌های نرم؛ توزیع مجدد به استخوان‌ها (بیش از ۹۰ درصد بار سرب بدن)	اختلالات عصبی؛ نوروپاتی محیطی؛ کم‌خونی؛ نفروپاتی؛ افزایش فشارخون؛ مسمومیت دستگاه تولیدمثلی	مهار آنزیم‌ها؛ تداخل با کاتیون‌های ضروری؛ تغییر ساختار غشاها	کلیوی (اصلی)؛ شیر و مدفوع (فرعی)
	آلی (تترااتیل سرب)	پوست، گوارش، تنفس	بافت‌های نرم، به ویژه کلیه و CNS	آنسفالوپاتی	دآلکیلاسیون کبدی (سریع)← متابولیت‌های تری‌آلکیله (کند)← آزاد شدن سرب	ادرار و مدفوع (اصلی)؛ عرق (فرعی)
جیوه	عنصر جیوه	تنفس	بافت‌های نرم، به ویژه کلیه و CNS	CNS لرزش رفتاری (ارتیسم)؛ التهاب لثه و دهان؛ نوروپاتی محیطی؛ acrodynia؛ پنومونیت (دوز بالا)	مهار آنزیم‌ها؛ تغییر غشاهای سلولی	تبدیل عنصر جیوه به Hg^{2-}. ادرار (اصلی)؛ مدفوع (فرعی)
	غیرآلی: Hg^{-} (سمیت کمتر)؛ Hg^{2-} (سمیت بیشتر)	گوارش، پوست (فرعی)	بافت‌های نرم، به ویژه کلیه	نکروز توبولی حاد؛ گاستروانتریت؛ اثرات CNS (نادر)	مهار آنزیم‌ها؛ تغییر غشاهای سلولی	ادرار
	آلی: آلکیل، آریل	گوارش، پوست، تنفس (فرعی)	بافت‌های نرم	اثرات CNS؛ ناهنجاری‌های مادرزادی	مهار آنزیم‌ها؛ تغییر غشاهای میکروتوبول‌ها و ساختار نورونی	دآسیلاسیون. مدفوع (آلکیل، اصلی)؛ ادرار (Hg^{2-} پس از دآسیلاسیون، فرعی)

دامنه ۱۰ -۳۰µg/dL ممکن است با اثرات خفیف و تحت بالینی بر عملکرد عصبی شناختی همراه باشد. غلظت‌های بالاتری از سرب (بیش از ۳۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر) می‌تواند به تأثیرات رفتاری و عصبی- شناختی خفیف منجر گردد که نشانه‌ها و علایمی چون تحریک‌پذیری، خستگی، کاهش میل جنسی، بی‌اشتهایی، اختلالات خواب، تطابق بینایی- حرکتی مختل و کندی زمان واکنش را به وجود می‌آورد. سردرد، آرترالژی و میالژی نیز شکایات شایع هستند. لرزش با شیوع کمتری روی می‌دهد. آنسفالوپاتی ناشی از سرب که معمولاً در غلظت‌های فراتر از ۱۰۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر بروز می‌کند، نوعاً همراه با افزایش فشار داخل جمجمه می‌باشد که ممکن است موجب آتاکسی، منگی (stupor)، کما، تشنج و مرگ شود. مطالعات اخیر نشان داده که سرب ممکن است کاهش وابسته به سن عملکرد شناختی را در سالمندان تشدید کند. در حیوانات آزمایشگاهی، افزایش تماس با سرب در طی تکامل حیوان احتمالاً از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک باعث افزایش ظهور بتاآمیلوئید، افزایش پروتئین تائوی فسفریله، آسیب اکسیداتیو DNA، و تغییرات پاتولوژیک مشابه آلزایمر در مغز حیوان سالخورده می‌شود. غلظت خونی لازم سرب برای ایجاد نشانه‌ها و علایم آشکار مسمومیت، در افراد مختلف بسیار متغیر است.

نوروپاتی محیطی آشکار ممکن است پس از تماس مزمن با مقادیر بالای سرب، معمولاً ماه‌ها تا سال‌ها پس از ایجاد غلظت‌های بالاتر از ۱۰۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر ظاهر شود. این عارضه عمدتاً با درگیری بخش حرکتی همراه است، و ممکن است از نظر بالینی به صورت ضعف بدون درد اکستانسورها، به‌ویژه در اندام‌های فوقانی، پدیدار شده و منجر به افتادگی کلاسیک مچ دست (wrist-drop) گردد. علایم پیش بالینی اختلال کارکرد عصب محیطی ناشی از سرب ممکن است به وسیله آزمون تشخیص الکتریکی (electrodiagnostic testing) قابل ردیابی باشد.

ب) خون

سرب ممکن است باعث کم‌خونی به صورت نرموسیتیک یا میکروسیتیک و هیپوکروم شود. سرب به وسیله توقف ترکیب شدن آهن با پروتوپورفیرین IX و مهار کارکرد آنزیم‌های مسیر ساخت هم، از جمله آمینولوولینیک اسید دهیدراتاز و فروشلاتاز، در تولید هم مداخله می‌کند. در عرض ۲ تا ۸ هفته پس از افزایش غلظت خونی سرب (عموماً تا حد ۳۰ تا ۵۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر یا بیشتر)، افزایش پیش‌سازهای هم، به‌ویژه پروتوپورفیرین آزاد اریتروسیتی یا شلات‌کننده روی (Zn) آن یعنی پروتوپورفیرین روی، ممکن است در خون تام قابل ردیابی باشند. سرب همچنین با افزایش شکنندگی غشای اریتروسیتی و کاهش طول عمر سلول قرمز، در ایجاد کم‌خونی سهیم است. همولیز آشکار ممکن است در مسمومیت‌های شدید روی دهد. مشاهده منقوط شدن بازوفیلی[1] در گستره خون محیطی، که احتمالاً ناشی از مهار آنزیم ۳′ و ۵′- پیریمیدین نوکلئوتیداز است، هر چند غیر حساس و غیراختصاصی می‌باشد، گاهی یک کلید تشخیصی برای مسمومیت با سرب تلقی می‌گردد.

پ) کلیه‌ها

تماس مزمن با مقادیر بالایی از سرب، معمولاً همراه با ماه‌ها تا سال‌ها غلظت‌های خونی فراتر از ۸۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر، ممکن است منجر به فیبروز بینابینی کلیه و نفرواسکلروز گردد. نفروپاتی ناشی از تماس مزمن با سرب ممکن است دارای یک دوره کمون چندین ساله باشد. سرب ممکن است دفع اسید اوریک به وسیله کلیه‌ها را تغییر دهد و منجر به دوره‌های عودکننده‌ای از آرتریت نقرسی «نقرس سربی[2]» گردد. گاه تماس حاد با مقادیر بالایی از سرب موجب ازوتمی گذرا می‌شود که احتمالاً ناشی از انقباض عروق داخل کلیه است. مطالعات انجام گرفته بر روی جمعیت عمومی نشان می‌دهد که بین غلظت خونی سرب و معیارهای عملکرد کلیوی (از جمله کراتینین سرم و کلیرانس کراتینین) رابطه‌ای وجود دارد. وجود سایر عوامل خطرساز برای اختلال عملکرد کلیوی (نظیر فشارخون بالا و دیابت) ممکن است خطر اختلال عملکرد کلیوی بر اثر سرب را افزایش دهد.

ت) اندام‌های تولیدمثل

مواجهه با دوز بالای سرب یک عامل خطر شناخته‌شده برای مرده‌زایی یا سقط خودبه‌خودی می‌باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک در مورد تأثیر مواجهه سطح پایین با سرب بر روی نتایج تولیدمثل از قبیل وزن پایین هنگام تولد، زایمان زودرس یا سقط خودبه‌خودی نتایج مختلفی را به دست داده‌اند. با این وجود، یک مطالعه مورد- شاهدی خوب طراحی شده اخیراً نسبت شانس[3] ۱/۸ (۹۵٪ CI ۱/۱ -۳/۱) را در مورد سقط خودبه‌خودی برای هر ۵µg/dL افزایش در سرب خون مادری در محدوده تقریبی ۵ -۲۰µg/dL به دست آورده است. بر اساس مطالعات جدید، تماس با غلظت‌های کم سرب در دوران جنینی (غلظت سرب در خون مادر به میزان ۵ -۱۵µg/dL)، با کاهش رشد فیزیکی و شناختی در دوران نوزادی و ابتدای کودکی ارتباط دارد. در مردان، غلظت‌های خونی سرب

1. basophilic stippling
2. saturnine gout
3. odds ratio

بیش از ۴۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر باعث کاهش تعداد یا ناهنجاری اسپرم‌های تولید شده می‌گردد.

ث) دستگاه گوارش

مسمومیت متوسط با سرب ممکن است موجب از دست دادن اشتها، یبوست و با شیوع کمتر، اسهال شود. در دوزهای بالا، دوره‌های متناوبی از درد شکمی کولیکی شدید ('کولیک سربی') ممکن است روی دهند. مکانیسم کولیک سربی ناشناخته است اما تصور می‌شود که انقباض اسپاسمی عضلات صاف دیواره‌ی روده، به دلیل تغییر در انتقال سیناپسی در پیوستگاه عصبی- عضلانی عضلات صاف در آن دخیل باشد. در افرادی که در معرض مقادیر بالایی از فلز بوده‌اند و از بهداشت دندانی ضعیفی برخوردار هستند، واکنش سرب در گردش با یون‌های سولفور که به وسیله فعالیت میکروبی آزاد می‌شوند، منجر به تولید رسوبات تیره‌ای از سولفید سرب در لبه لثه می‌گردد (خطوط سربی لثه). گرچه در گذشته از این خطوط به عنوان نشانه‌ی تشخیصی یاد می‌شود، اما اخیراً نشانه‌ی نادری از مسمومیت با سرب محسوب می‌شوند.

ج) سیستم قلبی- عروقی

اطلاعات اپیدمیولوژیک، تجربی و مکانیسمی در آزمایشگاه نشان می‌دهند که مواجهه با سرب در حیوانات و انسان‌های مستعد موجب افزایش فشارخون می‌شود. این افزایش فشار ممکن است به واسطه‌ی تداخل سرب با نقش کلسیم در انقباض عضلات صاف عروق، و هم‌چنین ایجاد استرس اکسیداتیو، و تداخل در مسیر پیام‌دهی اکسید نیتریک باشد. در جمعیت‌هایی که مواجهه محیطی یا شغلی با سرب دارند، غلظت سرب خون با افزایش در فشار سیستولیک و دیاستولیک ارتباط دارد. مطالعاتی که بر روی زنان و مردان میانسال و مسن صورت گرفته، نشان داده‌اند که مواجهه با مقادیر نسبتاً کم سرب عامل خطر مستقلی برای افزایش فشارخون در جمعیت عمومی محسوب می‌شود. مواجهه با سرب همچنین موجب طولانی شدن فاصله‌ی QTc در الکتروکاردیوگرام می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک مواجهه محیطی مزمن با سرب که منجر به غلظت خونی سرب در حد μg/dL ۲۵- ۱۰ در افراد جمعیت شود را با خطر به شدت افزایش یافته مرگ و میر در اثر بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط دانسته‌اند. این موضوع از نظر بهداشت عمومی بسیار مهم و نگران‌کننده است زیرا این میزان غلظت خونی سرب در سالهای قبل از دههٔ ۱۹۸۰ در ایالات متحده شایع بوده است. اگرچه از آن زمان به بعد غلظت خونی سرب در جمعیت عمومی به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است (به ادامه متن مراجعه کنید)، مقادیری از مواجهه با سرب که منجر به این غلظت خونی شود در محیط‌های کاری در سرتاسر جهان همچنان ادامه دارد.

اشکال اصلی مسمومیت با سرب

الف) مسمومیت با سرب غیر آلی (جدول ۱- ۵۷)

۱. حاد- مسمومیت حاد با سرب غیر آلی امروزه ناشایع است. معمولاً این حادثه زمانی روی می‌دهد که فرد مقادیر زیادی از حالت گازی اکسیدسرب را استنشاق کرده باشد یا کودکی مقدار زیادی سرب به صورت تراشه‌های رنگ سرب‌دار، اشیای کوچک (مانند اسباب‌بازی‌های کوچکی که از سرب ساخته شده یا با آن روکش شده‌اند) یا خوراکی‌ها و نوشیدنی‌های آلوده به سرب خورده باشد. آغاز ناگهانی علایم شدید معمولاً به دنبال تماس چند روزه تا چند هفته‌ای با فلز مشاهده خواهند شد و با علایم و نشانه‌های آنسفالوپاتی یا کولیک همراه هستند. شواهدی از کم‌خونی همولیتیک (یا کم‌خونی همراه با منقوط شدن بازوفیلی در صورتی که تماس تحت حاد باشد) وجود دارند و آمینوترانسفرازهای کبدی ممکن است افزایش یابند.

تشخیص مسمومیت حاد با سرب غیر آلی ممکن است دشوار باشد و بسته به علایم آشکار فرد تشخیص آن گاهی با آپاندیسیت، زخم پپتیک، کولیک صفراوی پانکراتیت یا مننژیت عفونی اشتباه گرفته می‌شود. تظاهرات تحت حاد که به صورت سردرد، خستگی، کرامپ‌های متناوب شکمی، میالژی و آرترالژی هستند، با یک بیماری ویروسی شبه آنفلوانزا اشتباه گرفته می‌شوند. اگر بیمار تراشه‌ها، شیشه یا وزنه‌های آغشته به رنگ‌های حاوی سرب را مصرف کرده باشد، ممکن است کدورت‌هایی در رادیوگرافی شکمی دیده شوند.

۲. مزمن- بیمارانی که دچار مسمومیت مزمن با سرب می‌شوند معمولاً دچار علایم و نشانه‌هایی در چندین دستگاه خواهند شد که عبارتند از بی‌اشتهایی، ضعف و بی‌حالی؛ شکایات عصبی، شامل سردرد، مشکل در تمرکز، تحریک‌پذیری یا خلق افسرده؛ خستگی؛ آترالژی یا میالژی؛ و علایم گوارشی. در مبتلایان به سردرد، درد شکمی و کم‌خونی و با شیوع کمتر در نوروپاتی حرکتی، نقرس و نارسایی کلیوی باید قویاً به مسمومیت با سرب شک کرد. در کودکان مبتلا به نقایص عصبی- شناختی، عقب‌ماندگی رشد یا تأخیر نموی باید احتمال مسمومیت مزمن با سرب در نظر گرفته شود. باید بدانیم که اثرات نامطلوب مهم سرب که بر بهداشت عمومی وارد می‌شوند (از جمله کاهش تحت بالینی در نمو عصبی در اطفال و افزایش فشارخون در بزرگسالان)، معمولاً غیراختصاصی هستند و ممکن است توجه پزشک را جلب نکنند.

بهترین راه تأیید تشخیص مسمومیت اندازه‌گیری سطح سرب در خون تام است. اگر چه این آزمون منعکس‌کننده میزان سربی است که در لحظه آزمایش در خون و بافت‌های نرم فرد وجود دارد و شاخص قابل اعتمادی از تماس مزمن یا حاد نیست، اغلب

بیماران مبتلا به بیماری مرتبط با سرب دارای غلظت‌های بالاتری از حالت طبیعی خواهند بود. اندازه‌گیری‌های جدید نشان می‌دهند که میانگین غلظت خونی سرب در ایالات متحده و اروپا، در طی دهه‌های اخیر تا ۹۰٪ کاهش داشته است و متوسط غلظت خونی سرب در ایالات متحده در ۲۰۱۲-۲۰۱۱ معادل ۰/۹۷۳ mcg/dL تخمین زده شده است. غلظت سرب در استخوان که از طریق اندازه‌گیری فلورسانس KX-ray غیرتهاجمی بررسی می‌شود، با مواجهه درازمدت با سرب ارتباط داشته و ارتباط آن با تعدادی از اختلالات مرتبط با سرب در دست تحقیق و بررسی می‌باشد. اندازه‌گیری میزان دفع سرب در ادرار پس از مصرف تک‌دوز یک داروی شلات‌کننده (که گاه «آزمون چالش شلات‌کننده» نامیده می‌شود) عمدتاً مقدار سرب بافت نرم را نشان می‌دهد و به‌طور قطعی نمی‌تواند تماس دراز مدت، قدیم، و یا بار استخوانی فلز را تعیین کند؛ به همین دلیل این تست به ندرت در شرایط بالینی کاربرد دارد. به دلیل تأخیر زمانی در افزایش پیش‌سازهای هم بر اثر سرب، مشاهده غلظت خونی سرب بیش از ۳۰μg/dL بدون افزایش همزمان در پروتوپورفیرین روی، نشان می‌دهد که تماس با سرب به تازگی روی داده است.

ب) مسمومیت با سرب آلی

مسمومیت با ترکیبات سرب آلی امروزه بسیار نادر است که تاحدودی به علت از رده خارج شدن تترااتیل و تترامتیل سرب به عنوان ضربه‌گیر[1] در بنزین می‌باشد. با این وجود، ترکیبات سرب آلی از قبیل استئارات سرب یا نفتنات سرب هنوز در برخی فرآیندهای تجاری به کار می‌روند. سرب آلی به شدت فرار و محلول در چربی است. لذا، به آسانی از طریق پوست و دستگاه تنفس جذب می‌شود. ترکیبات سرب آلی به‌طور عمده سیستم اعصاب مرکزی را هدف می‌گیرند و موجب ایجاد اثرات وابسته به دوزی می‌شوند که ممکن است شامل نقایص شناختی- عصبی، بی‌خوابی، دلیریوم، توهم، لرزش، تشنج، و مرگ باشند.

درمان

الف) مسمومیت با سرب غیر آلی

درمان مسمومیت با سرب غیر آلی شامل ختم سریع تماس، درمان حمایت‌کننده و استفاده به جا از درمان شلات‌کننده می‌شود (شلات‌کننده‌ها در ادامهٔ این فصل توضیح داده می‌شوند). آنسفالوپاتی ناشی از سرب یک فوریت پزشکی است، که نیاز به مراقبت‌های حمایتی وسیع دارد. ادم مغزی ممکن است با کورتیکواستروئیدها و مانیتول و یا سالین هیپرتونیک بهبود یابد. داروهای ضدتشنج ممکن است جهت درمان تشنج لازم باشند. وجود اپاسیته‌هایی در رادیوگرافی شکم ممکن است مطرح‌کننده باقی‌مانده مواد سربی و لزوم آلودگی‌زدایی دستگاه گوارش باشد. برقراری کافی جریان ادرار الزامی است، اما بایستی از افزایش بیش از حد مایعات بدن اجتناب ورزید. **کلسیم دی‌سدیم ادتات وریدی ($CaNa_2EDTA$)** با دوز ۱۵۰۰mg-۱۰۰۰ بر مترمربع روزانه (در حدود ۵۰mg/kg- ۳۰ روزانه) برای مدت حداکثر ۵ روز به صورت انفوزیون پیوسته تجویز می‌گردد. برخی از پزشکان معتقدند که درمان شلات‌کننده برای آنسفالوپاتی ناشی از سرب در ابتدا به صورت یک تزریق داخل عضلانی دی‌مر کاپرول است و پس از چهار ساعت به طور همزمان از دی‌مر کاپرول و EDTA استفاده می‌شود. تجویز شلات‌کننده تزریقی به ۵ روز یا کمتر محدود می‌شود، و سپس می‌تواند درمان خوراکی با **سوکسیمر** (DMSA) آغاز گردد. در مسمومیت علامت‌دار با سرب بدون آنسفالوپاتی ممکن است از ابتدا از سوکسیمر استفاده شود. نقطه پایانی درمان با شلات‌کننده معمولاً هنگام حذف علایم یا بازگشت غلظت خونی سرب به حد کمتر از بیماری‌زایی است. در بیمارانی که به مسمومیت مزمن دچار شده‌اند، قطع شلات‌کننده ممکن است باعث افزایش مجدد سطح خونی سرب گردد که علت آن آزادسازی سرب از ذخایر استخوانی است.

در مواردی که سطح خونی سرب بالا است، اغلب پزشکان بر سر استفاده از درمان شلات‌کننده در موارد علامت‌دار اتفاق نظر دارند، اما تصمیم‌گیری برای تجویز شلات‌کننده در بیماران بدون علامت، مورد اختلاف نظر است. از سال ۱۹۹۱ بر اساس توصیه CDC، در تمامی اطفال دارای غلظت‌های خونی ۴۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر یا بالاتر بایستی از شلات‌کننده بهره گرفت. با این حال یک آزمون بالینی تصادفی، دوسویه کور و کنترل‌شده با پلاسبو در مورد سوکسیمر در کودکان با غلظت‌های خونی سرب بین ۴۴μg/Dl- ۲۵ هیچ فایده‌ای را در زمینه عملکرد شناختی- عصبی یا کاهش درازمدت سرب خون پیدا نکرده است. استفاده پیشگیرانه از داروهای شلات‌کننده به هیچ‌وجه نبایستی جایگزین کاهش یا پرهیز کامل از تماس با سرب در محیط کار گردد.

درمان افزایش سطح خونی سرب در اطفال و بزرگسالان مشتمل است بر تلاش مجدانه برای شناسایی و کاهش تمام منابع بالقوه تماس با سرب در آینده. بسیاری از مؤسسات دولتی محلی و ملی، برنامه‌های پیشگیری از مسمومیت با سرب را ارائه می‌دهند که می‌تواند در درمان موارد مسمومیت کمک‌کننده باشد. غربالگری سرب خون اعضای خانواده یا همکاران بیماران مسموم با سرب، برای ارزیابی دامنه تماس توصیه می‌شود. CDC در سال ۲۰۱۲

---

1. antiknock

جلوگیری از مسمومیت با سرب یک تلاش مستمر

مواجهه‌ها منابع: کمیسیون ایمنی محصولات مصرفی ایالات متحده در سال ۱۹۷۷ محدودیت‌های عمده‌ای برای استفاده از سرب در رنگ‌آمیزی ساختمان‌های مسکونی تعیین کرد. قبل از آن زمان هزاران تن رنگ حاوی سرب در میلیون‌ها خانه بکار رفته بود. یک بررسی راجع به خانه‌های سالم در امریکا در سال ۲۰۰۶-۲۰۰۵ این‌گونه تخمین زد که در ۳۵٪ از خانه‌ها از یک رنگ با پایه سرب استفاده شده بود و ۲۲٪ از خانه‌ها دارای یک یا تعداد بیشتری خطر ناشی از رنگ با پایه سرب بودند.

مواجهه در محیط کار: OSHA تخمین می‌زند که بیش از ۱/۶ میلیون کارگر بطور بالقوه در معرض تماس با سرب می‌باشند. برنامه‌های فدرال و ایالتی OSHA برای غلظت سرب هوای محیط کار PEL تعیین کرده و نیز مراقبت‌های پزشکی را نیز در نظر گرفته که می‌تواند پایش دوره‌ای میزان سرب در خون کارگران را اجباری سازد.

آب: وقتی لوله‌های آب حاوی سرب باشند سرب ممکن است وارد آب آشامیدنی شود. مخصوصاً هنگامی‌که اسیدیته آب بالا باشد یا محتوای مواد معدنی آن پایین باشد که منجر به خوردگی تأسیسات لوله‌کشی آب می‌شود.

کودکان: بدلیل رفتار طبیعی در دهان گذاشتن اشیاء کودکان در خطر ویژه‌ای برای تماس با سرب موجود در اسباب‌بازی‌ها، جواهرات، اشیاء رنگ‌شده و سایر وسایل مصرفی هستند.

مثال‌هایی از اقدامات پیشگیرانه

قانون EPA در زمینه نوسازی، تعمیر و رنگ‌آمیزی در مورد سرب، شرکت‌هایی که پروژه‌های این‌چنینی (که در آنها رنگ‌آمیزی‌های با پایه سرب در خانه‌ها، مهدکودک‌ها و پیش‌دبستانی‌های ساخته شده قبل از سال ۱۹۷۸ تخریب می‌شوند) را به انجام می‌رسانند، ملزم کرده است تا از EPA (یا مرکزی که از طرف EPA اجازه داشته باشد) تأییدیه دریافت کنند، از افراد دارای تأییدیه که توسط آموزشگاه‌های مورد تأیید EPA آموزش دیده‌اند استفاده کنند و دستورات عملی ایمنی از جهت سرب را هنگام کار دنبال کنند.

در حال حاضر OSHA با توجه به مواجهه با سرب در محیط کار و محافظت در مقابل دفع سرب به روش طبی قانون‌گذاری می‌کند و از دهه ۱۹۷۰ به بعد دیگر محافظت کافی را پیشنهاد نمی‌دهد. برنامه محافظت در برابر مسمومیت شغلی با سرب در بخش بهداشت عمومی کالیفرنیا راهنمایی مراقبت بهداشتی را بصورت به روز ارائه می‌دهد.

بر اساس قانون EPA در مورد مس و سرب اگر بیش از ۱۰ درصد نمونه‌های آب لوله‌کشی در مکان‌هایی که احتمال لوله‌کشی سربی وجود دارد سطح عملی سرب بالاتر از ۱۵ قسمت در هر میلیارد داشته باشند سیستم‌های آب باید کنترل خوردگی و سایر اقدامات را بکار گیرند. قانون آب آشامیدنی سالم که توسط قانون کاهش سرب در آب آشامیدنی در سال ۲۰۱۱ مورد تجدیدنظر قرار گرفته است محدودیت‌هایی را در خصوص میزان سرب موجود در تأسیسات لوله‌کشی جدید برای آب آشامیدنی تضمین می‌کند.

کمیسیون ایمنی محصولات مصرفی در ایالات متحده قوانینی را منتشر کرده است که براساس آن میزان سربی که می‌تواند در محصولات مرتبط با کودکان وجود داشته باشد، محدود شده است.

تولید سرب ۶۰۰۰ سال قبل آغاز شد و مسمومیت با سرب یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های شغلی شناخته شده است. طی دو دهه‌ی گذشته میزان تولید سرب در سرتاسر جهان دو برابر شده است. بخشی از این افزایش بدلیل تقاضای رو به افزایش برای باتری‌های ذخیره‌ای اسید سربی است. تلاش برای جلوگیری از مسمومیت با سرب از منابع چندگانه محیطی، تجاری و صنعتی همچنان کانون فعالی در حوزه بهداشت عمومی در ایالات متحده می‌باشد.

سطح خونی سرب به میزان ۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر را به عنوان معیار بر گزید، به نحوی که غلظت‌های مساوی یا بیشتر از آن در سنین کودکی بالا و زیان‌آور محسوب و باید از نظر پزشکی پیگیری شده و بررسی‌های محیطی نیز در خصوص آن صورت گیرد. قرار است در آینده این میزان کاهش یابد. اگرچه طبق دستورالعمل OSHA در اواخر دهه ۱۹۷۰، کارگران دارای سطح سرب خون بیش از ۶۰-۵۰ μg/dL باید به مرخصی بروند، براساس بازنگری در سال ۲۰۰۷، اگر سطح سرب خون در یک بار اندازه‌گیری بیش از ۳۰ μg/dL یا در دو بار اندازه‌گیری متوالی به فاصله ۴ هفته بیش از ۲۰ μg/dL باشد، بیمار باید از محیط کار خارج شود. هدف درازمدت در کارگران، پایین‌تر نگه‌داشتن سطح خونی سرب تا میزان کمتر از ۱۰ μg/dL، و در زنان باردار پیش‌گیری از تماس‌های محیطی و شغلی است که موجب افزایش سطح خونی سرب به بیش از ۵ μg/dL می‌شود. بر طبق مقررات آژانس حفاظت از محیط زیست (EPA) که از ۲۰۱۰ وضع شده‌اند، پیمانکاران مسئول نوسازی، تعمیرات، و نقاشی پروژه‌ها باید گواهینامه جدید دریافت کرده و جهت جلوگیری از آلودگی سرب از دستورالعمل‌های جدید پیروی کنند.

ب) مسمومیت با سرب آلی

درمان آغازین شامل پاک کردن پوست و قطع تماس است. درمان تشنج‌ها بایستی با استفاده منطقی از داروهای ضد تشنج صورت پذیرد. پزشک ممکن است به طور تجربی در مواردی که غلظت خونی سرب بالا است، از درمان شلات‌کننده استفاده کند.

آرسنیک

آرسنیک یک عنصر طبیعی موجود در پوسته کره زمین است و تاریخچه طولانی در فراورده‌های تجاری و صنعتی، داروسازی و مسمومیت‌های عمدی دارد. موارد مصرف کنونی آن عبارتند از ساختن نیمه‌هادی‌ها، محافظت‌کننده‌های چوب، علف‌کش چمن (MSMA)[1]، آلیاژهای غیر آهنی و شیشه. استفاده از ترکیبات فنیل‌آرسنیک به عنوان افزودنی‌های خوراکی برای طیور و خوک‌ها در سال ۲۰۱۵ در امریکا متوقف شد. در برخی از مناطق جهان که آب‌های مصرفی آنها از زمین‌های غنی از آرسنیک عبور می‌کنند، مقادیر بالایی از این ماده وجود دارند. آرسنیک موجود در آب آشامیدنی دلتای رودخانه گنگ در هند و بنگلادش، به یکی از بزرگترین معضلات بهداشت محیطی در جهان مبدل شده است. ارزیابی خطرات محیطی نشان می‌دهد که آرسنیک می‌تواند از محل انباشتن پس‌ماندهای احتراق زغال‌سنگ (مانند خاکستر زغال‌سنگ) به آب‌های زیرزمینی نفوذ کرده و آنها را آلوده کند. .آرسین (AsH_3) که یک گاز هیدریدآرسنیکی با قدرت همولیز بالا است، عمدتاً در صنایع نیمه‌هادی به کار می‌رود اما ممکن است به صورت اتفاقی نیز تولید شود؛ مانند زمانی که کانی‌های هادی آرسنیک و یا نیمه‌هادی‌های گالیوم آرسنید با محلول‌های اسیدی تماس پیدا کنند.

این عنصر از گذشته مورد توجه بوده است؛ به عنوان نمونه از قرن ۱۸ تا اواسط قرن ۲۰، محلول Fowler که حاوی آرسنیت پتاسیم ۱ درصد است، کاربرد طبی زیادی داشته است. ترکیبات آلی حاوی آرسنیک، نخستین آنتی‌بیوتیک‌های «گلوله‌ی جادویی» پل‌ارلیش[2]، مصرفی بودند و تا نیمه نخست قرن بیستم به طور گسترده تجویز می‌شدند تا این‌که سولفونامیدها و سایر داروهای مؤثرتر و کم‌خطرتر جایگزین آنها شدند.

سایر ترکیبات آلی حاوی آرسنیک به‌ویژه lewisite (دی‌کلرو [۲- کلرووینیل] آرسین)، در قرن بیستم به‌عنوان یک ترکیب شیمیایی در جنگ‌ها به کار گرفته شد. تری‌اکسید آرسنیک که در سال ۲۰۰۰ به‌عنوان یک داروی orphan جهت درمان لوسمی پرومیلوسیتیک حاد راجعه مجدداً وارد بازار ایالات متحده شد، امروزه در پروتکل‌های درمان تجربی سرطان کاربرد وسیعی یافته است (فصل ۵۴). ملارسوپرول یک ترکیب دیگر از آرسنیک سه-ظرفیتی است که در درمان تریپانوزومیاز آفریقایی پیشرفته به کار می‌رود (فصل ۵۲).

فارماکوکینتیک

ترکیبات آرسنیک‌دار محلول به خوبی از دستگاه‌های تنفس و گوارش جذب می‌شوند (جدول ۱- ۵۷). جذب پوستی هر چند ناچیز است، ممکن است به دنبال تماس با مقادیر فراوان آرسنیک از نظر بالینی مهم باشد. بخش عمده‌ای از مواد آرسنیکی غیرآلی (بیشتر در کبد) در اثر متیلاسیون به اسید منومتیل‌آرسونیک و اسید دی‌متیل-آرسینیک تبدیل می‌شود که به همراه باقیمانده آرسنیک غیرآلی از طریق ادرار دفع می‌شوند. هنگامی که جذب مزمن روزانه کمتر از ۱۰۰۰ میکروگرم آرسنیک غیر آلی محلول باشد، تقریباً $\frac{2}{3}$ از دوز جذب شده طی ۲ تا ۳ روز در ادرار ترشح می‌گردد. به دنبال مصرف خوراکی مقادیر زیاد، نیمه‌عمر دفعی آن افزایش می‌یابد. استنشاق ترکیبات آرسنیکی با قدرت حلالیت پایین ممکن است منجر به احتباس درازمدت این مواد در ریه و عدم دفع ادراری شود. از آن جایی‌که آرسنیک به گروه‌های سولفیدریل در بافت‌های کراتینیزه متصل می‌شود، به دنبال قطع تماس با آن، ممکن است مو، ناخن‌ها و پوست حتی پس از بازگشت سطح ادراری آن به حد طبیعی، مقادیر بالایی از آن را دارا باشند. با این حال، ممکن است نتوان رسوب خارجی آرسنیک را بر روی مو و ناخن‌ها از جذب داخلی آن افتراق داد.

فارماکودینامیک

عقیده بر این است که ترکیبات آرسنیک اثرات سمی خود را از طریق چندین روش اعمال می‌کنند. تداخل با عملکرد آنزیمی ممکن است در نتیجه اتصال گروه سولفیدریل با آرسنیک ۳ ظرفیتی یا استخلاف با فسفات ایجاد گردد. آرسنیک غیرآلی یا متابولیت‌های آن ممکن است موجب القای استرس اکسیداتیو، تغییر بیان ژن، و تداخل با سیگنال‌دهی سلولی گردد. اگر چه بر اساس مولار، آرسنیک غیرآلی سه ظرفیتی (As^{3+} یا آرسنیت) عموماً ۲ تا ۱۰ بار سمی‌تر از آرسنیک (غیرآلی) پنج ظرفیتی (As^{5+} یا آرسنات) است، در داخل بدن هر دو به یکدیگر تبدیل می‌شوند، و لذا پس از تماس با مقادیر کافی از هر یک ممکن است طیف کامل مسمومیت به وجود آید. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که شکل سه‌ظرفیتی متابولیت‌های متیله (مثل مونومتیل آرسونوس اسید [MMA^{III}]) می‌توانند از ترکیبات غیرآلی مادر سمی‌تر باشند. ناکارآمدی

---

1. monosodium methane arsonate

۲. «گلوله‌ی جادویی» پل ارلیش برای سیفلیس (آرسفنامین، سالوارسان) یک ترکیب آرسنیکی بود.

متیلاسیون MMA به DMA[1] با افزایش درصد MMA ادرار باعث افزایش خطر عوارض جانبی مزمن می‌شود. متیلاسیون آرسنیک نیازمند اس-آدنوزیل متیونین (یک دهنده همگانی متیل در بدن) بوده و اختلالات مرتبط با آرسنیک در متابولیسم تک‌کربنی ممکن است زمینه‌ساز برخی اثرات اپی‌ژنتیک ناشی از آرسنیک نظیر تغییر در بیان ژن‌ها باشد.

گاز آرسین در بدن اکسید شده و با تغییر در عبور یون‌ها از غشای اریتروسیت‌ها، موجب همولیز شدید می‌شود، همچنین در سایر بافت‌ها نیز موجب اختلال در تنفس سلولی می‌گردد. آرسنیک به عنوان یک عامل سرطان‌زا در انسان شناخته شده است و باعث سرطان ریه، پوست، و مثانه می‌شود. ارگانیسم‌های دریایی ممکن است دارای مقادیر بالایی از آرسنیک آلی تری‌متیله به نام آرسنوبتایین و همچنین مقادیر مختلفی از قندها و لیپیدهای حاوی آرسنیک باشند. آرسنوبتایین هیچ تأثیر نامطلوبی پس از مصرف توسط پستانداران ایجاد نکرده و بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود. قندهای آرسنیکی به‌طور نسبی به اسید دی‌متیل‌آرسنیک متابولیزه می‌شوند. ترکیبات تیوآرسنیت که متابولیت فرعی آرسنیک غیرآلی هستند و ترکیبات آرسنیک متیله در داخل بدن موجود زنده ممکن است نقش سمی داشته باشند.

اشکال اصلی مسمومیت با آرسنیک

الف) مسمومیت حاد با آرسنیک غیر آلی

چند دقیقه تا چند ساعت پس از تماس با دوزهای بالایی (ده‌ها تا صدها میلی‌گرم) از ترکیبات آرسنیکی غیر آلی محلول، بسیاری از دستگاه‌های بدن تحت تأثیر قرار می‌گیرند. علایم و نشانه‌های گوارشی ابتدایی عبارتند از تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکمی. نشت فراگیر مویرگ‌ها به همراه ازدست‌دادن مایع از طریق دستگاه گوارش، ممکن است منجر به افت فشارخون، شوک و مرگ گردد. سمیت قلبی- ریوی، مشتمل بر کاردیومیوپاتی احتقانی، ادم ریوی قلبی یا غیرقلبی و آریتمی‌های بطنی (مخصوصاً به همراهی طولانی شدن فاصله QT در الکتروکاردیوگرام) ممکن است بلافاصله یا با تأخیر چند روزه روی دهند. پان سیتوپنی معمولاً در عرض یک هفته روی می‌دهد، و منقوط شدن بازوفیلی اریتروسیت‌ها ممکن است بلافاصله پس از آن دیده شود. اختلالات دستگاه عصبی مرکزی، از جمله دلیریوم، آنسفالوپاتی و کما، ممکن است در عرض چند روز پس از مسمومیت روی دهند. ممکن است ۲ تا ۶ هفته پس از تماس ابتدایی، یک نوروپاتی محیطی حسی- حرکتی بالارونده که نهایتاً به درگیری عضلات پروگزیمال و در نتیجه نارسایی تنفسی ختم می‌گردد، حاصل شود. ماه‌ها پس از یک مسمومیت حاد، ممکن است استریاهای عرضی سفید رنگ (خطوط Aldrich-Mees) در ناخن‌ها دیده شوند.

مسمومیت حاد با آرسنیک غیر آلی بایستی در فردی که به یکباره دچار علایم گاستروآنتریت به همراه افت فشارخون و اسیدوز متابولیک می‌شود، در نظر گرفته شود. ظن بالینی زمانی تقویت می‌شود که پس از این یافته‌های اولیه، اختلال عملکرد قلب، پان‌سیتوپنی، و نوروپاتی محیطی ظاهر گردد. تشخیص ممکن است به کمک نشان دادن مقادیر بالایی از آرسنیک غیرآلی و متابولیت‌های آن در ادرار تأیید گردد (که نوعاً چندین هزار میکروگرم از آنها را در ۲ تا ۳ روز نخست پس از مسمومیت حاد علامت‌دار می‌توان دید). آرسنیک به سرعت از خون خارج می‌گردد، و به استثناء بیماران آنوریک، سطح خونی آن نبایستی ملاکی برای اهداف تشخیصی باشد. اساس درمان عبارت است از پاکسازی ماده سمی از لوله گوارش، مراقبت‌های ویژه حمایتی، و تجویز سریع شلات‌کننده **دی‌مر کاپرول** با دوز ۵mg/kg -۳ به صورت داخل عضلانی هر ۶- ۴ ساعت یا **یونی‌تیول** ۵mg/kg -۳ وریدی هر ۶- ۴ ساعت. در مطالعات بر روی حیوانات، کارآیی شلات‌کننده‌ها در صورت تجویز در عرض چند دقیقه تا چند ساعت پس از تماس با آرسنیک به حداکثر خود می‌رسد؛ بنابراین، اگر شک بالینی قوی وجود داشته باشد، نبایستی درمان را (برای چند روز تا چند هفته‌ای که برای تأیید آزمایشگاهی به زمان نیاز خواهد بود) به تأخیر انداخت.

سوکسیمر در مدل‌های حیوانی مؤثر بوده است و اندکس درمانی بالاتری نسبت به دی مر کاپرول دارد. با این حال، به دلیل آن‌که در ایالات متحده تنها نوع خوراکی آن وجود دارد، نمی‌توان از آن در مرحله حاد مسمومیت با آرسنیک، یعنی هنگامی که گاستروآنتریت شدید و ادم اسپلانکنیک ممکن است جذب آن را محدود سازند، استفاده نمود.

ب) مسمومیت مزمن با آرسنیک غیر آلی

مسمومیت مزمن با آرسنیک غیر آلی نیز منجر به مجموعه‌ای از نشانه‌ها و علایم در دستگاه‌های مختلف بدن می‌گردد. تأثیرات غیر سرطان‌زای آشکار هنگامی نمایان می‌شوند که جذب مزمن بیش از ۰/۰۱mg/kg روزانه (در بزرگسالان حدود ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میکروگرم روزانه) باشد. زمان ظهور علایم بسته به دوز و تفاوت‌های افراد از نظر تحمل متفاوت خواهد بود. علایم سرشتی، شامل خستگی، کاهش وزن و ضعف ممکن است به وجود آیند و همچنین کم‌خونی، شکایات گوارشی غیراختصاصی و یک نوروپاتی محیطی حسی- حرکتی (به‌ویژه دیس‌استزی با الگوی دستکش و جوراب) ایجاد شود. تغییرات پوستی، که از جمله مهم‌ترین تأثیرات مشخص‌کننده محسوب می‌شوند، نوعاً سال‌ها پس از تماس ظاهر می‌شوند و شامل افزایش رنگدانه و هیپرکراتوز در دست‌ها و پاها با

1. Dimethylarsonous acid

الگوی قطرات باران می‌شوند (شکل ۱- ۵۷). بیماری عروقی محیطی و افزایش فشارخون غیر سیروزی در ورید پورت نیز ممکن است روی دهند. مطالعات اپیدمیولوژیک بر وجود یک رابطه احتمالی بین تماس مزمن با آرسنیک و افزایش فشارخون، افزایش مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی، دیابت، بیماری‌های مزمن و غیر سرطانی دستگاه تنفس، و نتایج نامطلوب در تولیدمثل، دلالت دارند. در دوزهایی از آرسنیک که هیچ تظاهر حاد یا مزمن را به وجود نمی‌آورند، سرطان‌های ریه، پوست، مثانه و احتمالاً سایر ارگان‌ها مثل کلیه و کبد ممکن است سال‌ها پس از تماس ایجاد شوند. برخی از مطالعات نشان می‌دهند که مصرف تنباکو تأثیر آرسنیک در افزایش برخی عوارض نامطلوب بر سلامتی را تشدید می‌کند.

تجویز آرسنیت در شیمی‌درمانی سرطان اغلب با دوز ۲۰mg-۱۰ در روز به مدت چند هفته تا چند ماه، فاصله QT را طولانی می‌کند و گاه با آریتمی‌های بطنی وخیم (نظیر torsades pointes) همراه است.

تشخیص مسمومیت مزمن با آرسنیک نیازمند در نظر گرفتن مجموعه‌ای از یافته‌های بالینی و تأیید مواجهه است. مجموع غلظت ادراری آرسنیک غیرآلی و متابولیت‌های اصلی آن یعنی MMA و DMA در جمعیت عمومی کمتر از ۲۰mcg/L می‌باشد. سطح بالای ادراری که موجب عوارض جانبی آشکار می‌شود ممکن است در عرض چند روز تا چند هفته پس از قطع تماس به حد طبیعی باز گردد. از آن‌جایی که ممکن است در مواد غذایی دریایی مقادیر بالایی از آرسنیک آلی غیر سمی مثل آرسنوبتایین، یا قندهای حاوی آرسنیک که به DMA متابولیزه می‌شوند وجود داشته باشد، بایستی از هرگونه مصرف این غذاها ۳ روز پیش از گرفتن نمونه ادراری جهت تشخیص پرهیز نمود. محتوای آرسنیک مو و ناخن‌ها (که به‌طور طبیعی کمتر از ۱ppm است) ممکن است نشانگر تماس قبلی با مقادیر بالای آرسنیک باشد، اما نتایج را بایستی بسیار با احتیاط تفسیر نمود، چرا که احتمال تماس سطحی خارجی وجود دارد. آنالیز سگمنتال مو و یا ناخن با استفاده از روش‌های حساسی مثل آنالیز فعال‌سازی نوترون یا منابع رادیاسیون سینکروترون گاهی از ارزش تشخیص در پزشکی قانونی جهت جستجوی الگوی زمانی مسمومیت با آرسنیک برخوردار است.

درمان مسمومیت مزمن با آرسنیک در درجه اول شامل ختم تماس و اقدامات حمایتی غیراختصاصی است. اگرچه شلاته کردن غیر اختصاصی و کوتاه مدت با **یونیتیول** یا **سوکسیمر** برای افراد علامت‌دار با غلظت‌های ادراری بالای آرسنیک می‌تواند به کار رود، ولی فایده اثبات شده‌ای فراتر از قطع تماس به‌تنهایی ندارند. مطالعات مقدماتی پیشنهاد می‌کنند که دریافت مکمل خوراکی فولات (که تصور می‌شود کوفاکتور متیلاسیون آرسنیک است)، می‌تواند در افراد در تماس با آرسنیک، به خصوص مردانی که کمبود فولات نیز دارند مفید باشد.

ب) مسمومیت با گاز آرسین

مسمومیت با گاز آرسین یک الگوی مشخص از مسمومیت را به وجود می‌آورد که بیشترین تأثیر آن به صورت کم‌خونی همولیتیک شدید است. پس از یک دوره کمون که ممکن است از ۲ تا ۲۴ ساعت پس از استنشاق متغیر باشد (بسته به دامنه تماس)، احتمال بروز همولیز داخل عروقی گسترده وجود دارد. علایم در ابتدا ممکن است شامل تهوع، ضعف، سردرد، بی‌حالی، تنگی نفس، استفراغ، درد شکمی، زردی و هموگلوبینوری باشند. نارسایی کلیوی الیگوریک، پیامدی از رسوب هموگلوبین در توبول‌های کلیوی، اغلب در عرض ۱ تا ۳ روز ظاهر می‌شود. اگر تماس شدید باشد، پیش از ایجاد نارسایی کلیوی ممکن است تأثیرات کشنده بر روی تنفس سلولی حاصل شوند. سطح آرسنیک ادراری افزایش می‌یابد، اما به‌ندرت در مرحله بحرانی بیماری قابل تأیید است. مراقبت‌های ویژه حمایتی، اساس درمان هستند و مشتمل‌اند بر تعویض و انتقال خون و هیدراسیون شدید و در موارد نارسایی کلیوی حاد همودیالیز مبنای اصلی درمان است. هیچ‌یک از مواد شلات‌کننده کنونی جهت درمان مسمومیت با آرسین ارزش بالینی ندارند.

جیوه

جیوه فلزی، موسوم به «نقره سریع» تنها فلزی است که تحت شرایط معمولی مایع می‌باشد و از زمان‌های نخستین توجه عالمانه و فاضلانه را به خود جلب نموده است. به‌زودی مشخص گردید که کار در معادن جیوه برای سلامتی خطرناک است. همگام با معمول شدن مصارف جیوه طی ۲۰۰ سال اخیر، شکل‌های جدیدی از مسمومیت شناخته شد که معلوم گردید با ترانسفورماسیون‌های گوناگون این فلز همراه می‌باشد. در اوایل دهه ۱۹۵۰، یک اپیدمی اسرارآمیز از ناهنجاری‌های مادرزادی و بیماری‌های عصبی در روستای ماهیگیری میناماتا در ژاپن روی داد. عامل مسبب این اختلالات متیل جیوه‌ای بود که در غذاهای دریایی آلوده ناشی از تخلیه زباله‌های صنعتی یک کارخانه به آب خلیج وجود داشت. علاوه بر جیوه عنصری و آلکیل جیوه (از جمله متیل جیوه)، سایر ترکیبات اصلی جیوه‌دار عبارتند از نمکهای جیوه غیر آلی و ترکیبات آریل جیوه، که هر یک از نظر بالینی موجب یک الگوی تقریباً اختصاصی از مسمومیت می‌شوند.

جیوه در معادن عمدتاً به صورت HgS (در سنگ معدن جیوه) یافت می‌شود و در صنعت به اشکال مختلف مبدل می‌گردد. بیشترین مصارف صنعتی و تجاری جیوه عبارتند از تولید الکترولیتی



شکل ۱ - ۵۷. ضایعات جلدی ناشی از مصرف درازمدت آرسنیک در آب آشامیدنی.

کلر و سود سوزآور؛ صنایع تولیدکننده ابزار الکتریکی، دماسنج، و سایر ابزارآلات؛ لامپ‌های فلوئورسانت؛ آمالگام (در دندانپزشکی)؛ استفاده گسترده از جیوه المنتال در صنایع تولید طلا در کشورهای در حال توسعه به یک مشکل فزاینده تبدیل شده است. مصرف جیوه در سال‌های اخیر در داروسازی و ساخت حشره‌کش‌ها و علف‌کش‌ها بسیار کاهش یافته است، اما هنوز در برخی از مواد ضد عفونی‌کننده موضعی، داروهای دست‌ساز و مواد آرایشی روشن‌کننده پوست از آن استفاده می‌شود. تیومرسال یک نگه‌دارنده‌ی حاوی جیوه است که در بدن تا حدودی به اتیل جیوه تبدیل می‌شود؛ در گذشته از این ماده در واکسن‌ها استفاده می‌شد، اما مصرف آن تقریباً در تمامی واکسن‌ها متوقف شده است. آزاد شدن جیوه حاصل از احتراق سوخت‌های فسیلی به محیط که منجر به تجمع زیستی متیل جیوه در ماهی‌ها می‌شود، هنوز در برخی از مناطق جهان به عنوان یک معضل باقی مانده است. تماس با سطوح پایین جیوه به واسطه پرکردن دندان‌ها با آمالگام روی می‌دهد، اما مسمومیت سیستمیک ناشی از آن اثبات نشده است.

ایالات متحده صادرات جیوه بصورت عنصر را در سال ۲۰۱۳ ممنوع کرد. هنگامی که کنوانسیون بین‌المللی میناماتا که از سال ۲۰۱۳ توسط ۱۲۸ کشور امضا شده است بطور کامل اجرا شود، تا سال ۲۰۲۰ تعداد فراوانی از محصولات حاوی جیوه شامل باتری‌ها، تقویت‌کننده‌ها و کلیدهای برق، لامپ‌های فلوئورسانت، آفت‌کش‌ها، حشره‌کش‌ها و مواد ضدعفونی‌کننده، ابزارهای اندازه‌گیری (مثل دماسنج و فشارسنج‌ها و فرآیندهای تولیدمثل ساخت chloralkalai (تا سال ۲۰۲۵) به مرور از دور خارج می‌شوند.

فارماکوکینتیک

جذب جیوه تا حد زیادی به شکل شیمیایی فلز بستگی دارد. جیوه عنصری کاملاً فرار است و می‌تواند به وسیله ریه‌ها جذب شود (جدول ۱- ۵۷). این شکل از فلز به میزان ناچیزی از طریق لوله گوارش سالم جذب می‌گردد. جیوه استنشاق شده منبع اولیه تماس شغلی است. ترکیبات آلی کوتاه زنجیره آلکیل جیوه فرار هستند و به‌صورت بالقوه می‌توانند از طریق استنشاقی یا خوراکی خطرآفرین باشند. جذب پوستی جیوه فلزی و جیوه معدنی (inorganic) در پی تماس حاد با مقادیر زیادی از جیوه، یا تماس مزمن، اهمیت بالینی دارد. به نظر می‌رسد که ترکیبات آلکیل جیوه به خوبی از راه پوست جذب می‌شوند و تماس حاد با چند قطره دی‌متیل جیوه، به سمیت شدید و دیررسی می‌انجامد. پس از جذب، جیوه در عرض چند ساعت در بافت‌های بدن توزیع می‌شود که بیشترین مقادیر آن در کلیه‌ها یافت می‌شوند. جیوه غیرآلی عمدتاً از طریق ادرار و مدفوع دفع می‌گردد. دفع جیوه غیر آلی از یک الگوی چندبخشی تبعیت می‌کند: قسمت عمده‌ای از آن طی چند هفته تا چند ماه دفع می‌شود، اما بخشی از آن ممکن است برای چندین سال در کلیه‌ها و مغز باقی بماند. در پی استنشاق بخار جیوه، سطح ادراری جیوه با نیمه‌عمر ۳-۱ ماه کاهش می‌یابد. در اغلب افرادی که تماس شغلی با جیوه نداشته‌اند غلظت آن در ادرار کمتر از ۳ میکروگرم در لیتر است و طبق گزارش NHANES در سال ۲۰۱۲-۲۰۱۱ میانهٔ غلظت جیوه ادراری در جمعیت عمومی ۰/۳۲۴ میکروگرم در لیتر بوده است. نیمه‌عمر متیل جیوه در خون و کل بدن در حدود ۵۰ روز است. متیل جیوه از طریق صفراوی دفع می‌شود و دستخوش گردش روده‌ای- کبدی قرار می‌گیرد، که نهایتاً بیش از دوسوم آن از طریق مدفوع خارج می‌گردد. میانگین هندسی غلظت جیوه در خون کامل در جمعیت ایالات متحده طبق NHANES در سال ۲۰۱۲-۲۰۱۱ ۰/۷۰۳µg/L و صدک ۹۵ آن ۴/۴۰µg/L (حدود ۹۰٪ بصورت متیل‌جیوه) بوده است. جیوه به گروه‌های سولفیدریل در بافت‌های کراتینیزه متصل می‌شود و همانند سرب و آرسنیک، ردپای آن در مو و ناخن‌ها مشاهده می‌گردد. جیوه موجود در موها بعنوان یک بیومارکر معتبر در مطالعات

اپیدمیولوژیک بکار می‌رود و نشانگر مواجهه با متیل‌جیوه در فاصله چند هفته تا چند ماه می‌باشد.

اشکال اصلی مسمومیت با جیوه

جیوه با اتصال به گروههای سولفیدریل در بدن، باعث مهار آنزیم‌ها و تغییر غشاهای سلولی می‌شود. الگوی مسمومیت بالینی ناشی از جیوه عمدتاً به شکل ماده مربوطه و راه و شدت تماس بستگی دارد.

الف) حاد

استنشاق حاد بخار جیوه عنصری ممکن است موجب پنومونیت شیمیایی و ادم ریوی غیر قلبی گردد. التهاب حاد لثه و دهان ممکن است روی دهد، ضمن این‌که ممکن است عوارض عصبی ایجاد شوند. مصرف نمک‌های جیوه غیر آلی، همانند کلریدجیوه، می‌تواند منجر به یک گاستروآنتریت خورنده هموراژیک و بالقوه کشنده گردد که متعاقب آن در عرض چند روز نکروز توبولی حاد و نارسایی کلیوی الیگوریک حاصل می‌شوند.

ب) مزمن

مسمومیت مزمن ناشی از استنشاق بخار جیوه منجر به تریاد کلاسیک لرزش، اختلال عصبی- روانی و التهاب لثه و دهان می‌شود. لرزش معمولاً در دست‌ها و به هنگام فعالیت آغاز می‌گردد، اما صورت نیز ممکن است درگیر شود، و پیشرفت به سمت حرکات سریع و بی‌ارادی[1] دست‌ها و پاها ممکن است روی دهد. تظاهرات عصبی- روانی، مشتمل بر از دست دادن حافظه، خستگی، بی‌خوابی و بی‌اشتهایی شایع هستند. خلق بیمار ممکن است به طور تدریجی به سمت احساس شرم، درخود فرورفتگی[2] و افسردگی به همراه خشم انفجاری یا خجالت‌زدگی[3] (الگوی رفتاری که ارتیسم[4] خوانده می‌شود) تغییر کند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که تماس با دوزهای پایین ممکن است باعث تأثیرات عصبی تحت بالینی شود. التهاب لثه و دهان، گاه به همراه لق شدن دندان‌ها، ممکن است پس از مواجهه با دوز بالا گزارش شود. شواهدی دال بر آسیب اعصاب محیطی ممکن است در آزمون تشخیص الکتریکی ردیابی شوند، اما نوروپاتی محیطی آشکار به ندرت روی می‌دهد. acrodynia یک واکنش ایدیوسنکراتیک ناشایع است که به ندرت در مسمومیت مزمن با جیوه مشاهده می‌شود و بیشتر در اطفال ملاحظه شده است. مشخصه آن قرمزی دردناک اندام فوقانی و تحتانی است و ممکن است همراه با افزایش فشارخون، تعریق، بی‌اشتهایی، بی‌خوابی، تحریک‌پذیری یا آپاتی، و یک راش ارزنی باشد. تماس مزمن با نمک‌های غیرآلی جیوه، گاهی اوقات از طریق مصرف کرم‌های زیبایی روشن‌کننده پوست با علایم عصبی و سمیت کلیوی همراه بوده است.

مسمومیت با متیل‌جیوه عمدتاً دستگاه عصبی مرکزی را درگیر می‌سازد و منجر به پارستزی، آتاکسی، اختلال شنوایی، اختلال تکلم، و محدودیت پیشرونده میدان بینایی می‌گردد. علایم و نشانه‌ها ممکن است برای نخستین بار چند هفته تا چند ماه پس از اولین تماس ظاهر شوند. متیل‌جیوه یک سم قابل انتقال به جنین است، و تماس با مقادیر زیادی از آن در دوره‌ی پره‌ناتال باعث عقب‌ماندگی ذهنی و یک سندرم شبه فلج مغزی در نوزادان می‌شود. مواجهه سطح پایین قبل از تولد با خطر نقایص تحت بالینی تکامل عصبی همراه بوده است.

بر اساس مطالعه‌ای که توسط کمیته ارزیابی واکسیناسیون در سال ۲۰۰۴ انجام گرفت، هیچ رابطه علت و معلولی بین واکسن‌های حاوی تیمروزال و اوتیسم مشاهده نشده است. به طور مشابه در یک مطالعهٔ آینده‌نگر که توسط CDC انجام گرفت، هیچ رابطه علت و معلولی بین تماس با جیوه در قبل از تولد و اوایل دوران پس از تولد بر اثر تجویز واکسن‌های حاوی تیمروزال و عملکرد عصبی- روانی در دوران طفولیت مشاهده نشده است.

دی‌متیل جیوه هرچند ماده کمیابی است، فرم بسیار سمی جیوهٔ آلی بوده و مقادیر اندکی از آن می‌تواند مهلک باشد.

تشخیص مسمومیت با جیوه در برگیرنده شرح حال، یافته‌های بالینی و بررسی‌های تأییدکننده آزمایشگاهی و دیگر شواهد دال بر مواجهه است. در غیاب تماس شغلی، غلظت جیوه ادرار معمولاً کمتر از ۵ میکروگرم بر لیتر و جیوه خون معمولاً کمتر از ۵ میکروگرم بر لیتر است. در سال ۱۹۹۰، انجمن شاخص تماس زیستی (BEI) در کنفرانس آمریکایی متخصصین بهداشت صنعتی دولتی (ACGIH) میزان غلظت جیوه ادراری کارگران صنایع را کمتر از ۳۵ میکروگرم بر گرم از کراتینین، و غلظت جیوه خون پایان هفته‌ی کاری را کمتر از ۱۵ میکروگرم بر لیتر توصیه نمود. EPA و FDA برای به حداقل رساندن خطر سمیت عصبی ناشی از متیل‌جیوه، به زنان باردار، زنانی که ممکن است باردار شوند، مادران شیرده، و اطفال کم‌سن و سال توصیه کرده‌اند که ماهی‌های دارای سطح بالایی از جیوه (مانند اره‌ماهی) مصرف نکنند و مصرف تون ماهی albarore را به ۱۸۰ گرم در هفته محدود کرده و از سایر ماهی‌ها هم در هر هفته به میزان ۳۷۵-۲۵۰ گرم استفاده کنند.

1. choreiform movements
2. withdrawal
3. blushing
4. ere thism

درمان
الف) تماس حاد

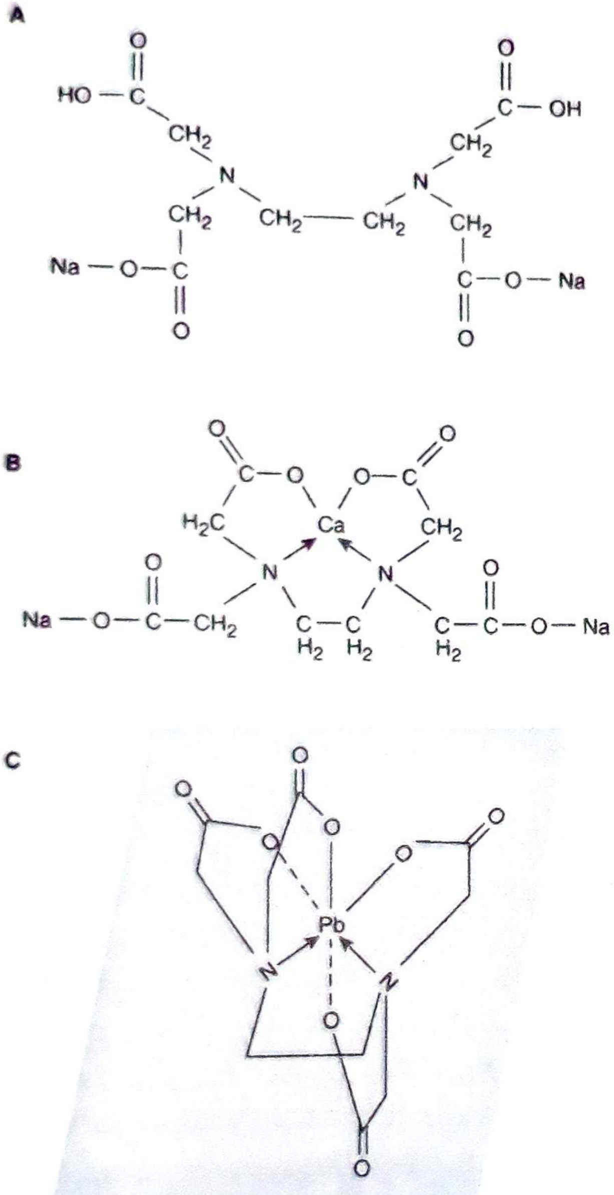
علاوه بر مراقبت‌های حمایتی ویژه، به کار بردن سریع شلات-کننده‌هایی چون **یونی‌تیول** خوراکی یا وریدی، **دی‌مر کاپرول** عضلانی یا **سوکسیمر** خوراکی ممکن است در کاهش سمیت کلیوی نمک‌های جیوه غیر آلی (به صورت حاد) با ارزش باشد. هیدراسیون شدید ممکن است به حفظ برون‌ده ادراری کمک کند، اما چنانچه نارسایی حاد کلیوی ایجاد شود، ممکن است در کنار استفاده از داروهای شلات‌کننده، روزها تا هفته‌ها همودیالیز یا همودیفیلتراسیون ضرورت یابد. از آنجا که با گذشت زمان از مواجهه، تأثیرگذاری شلات‌کننده‌ها کاهش می‌یابد، درمان نباید تا شروع اولیگوری یا اثرات سیستمیک مهم دیگر به تعویق بیفتد.

ب) تماس مزمن

یونی تیول و سوکسیمر دفع ادراری جیوه را به دنبال استنشاق جیوه عنصری به صورت حاد یا مزمن افزایش می‌دهند، اما تأثیر چنین درمانی از نظر پیش‌آگهی بالینی ناشناخته است. محققین نشان داده‌اند که دی‌مر کاپرول موجب توزیع مجدد جیوه از بافت-های محیطی به سمت دستگاه عصبی مرکزی می‌گردد و از آن جایی‌که مغز یک بافت هدف اصلی تلقی می‌شود، نبایستی از این دارو در درمان تماس با جیوه فلزی یا آلی بهره گرفت. اطلاعات اندکی نشان می‌دهند که سوکسیمر، یونی‌تیول و N- استیل L-سیستئین (NAC) ممکن است باعث افزایش کلیرانس متیل جیوه گردند.

فارماکولوژی عوامل شلات‌کننده

عوامل شلات‌کننده (Chelators) داروهایی هستند که برای پیشگیری یا خنثی کردن تأثیرات سمی یک فلز سنگین بر روی یک آنزیم یا سایر اهداف سلولی یا تسریع دفع فلز از بدن به کار می‌روند. ماده شلات‌کننده با فلز سنگین یک کمپلکس تشکیل می‌دهد و در نتیجه، فلز را از دسترس واکنش‌های سمی با گروه-های عملکردی آنزیم‌ها یا سایر پروتئین‌ها، کوآنزیم‌ها، نوکلئوفیل-های سلولی، و غشاها خارج می‌سازد. مواد شلات‌کننده یک یا چند اتم هم‌پایه[1] (معمولاً O، S یا N) دارند که یک جفت الکترون را به یک یون فلزی کاتیونی می‌دهند تا یک یا چند پیوند هم‌پایه-کووالانس تشکیل شود. بسته به تعداد پیوندهای فلز- لیگاند، کمپلکس ممکن است مونو، بی، یا پلی‌دنتات[2] نامیده شود. شکل



شکل ۲- ۵۷. تشکیل نمک و شلات توسط اتیلن دی‌آمین تترااستات (EDTA). A: در محلولی از نمک دی‌سدیم EDTA، یون‌های سدیم و هیدروژن به‌طور شیمیایی و بیولوژیک موجود می‌باشند. B: در محلول‌های کلسیم دی‌سدیم ادتات، کلسیم توسط پیوندهای هم‌پایه کووالانس به نیتروژن‌ها (علاوه بر اتصالات یونی معمول) متصل می‌باشد. C: در شلات سرب- ادتات، سرب وارد ۵ حلقه هتروسیکلیک گردیده است.

۲- ۵۷ شلات هگزادنتات را نشان می‌دهد که از واکنش بین ادتات (اتیلن دی‌آمین تترااستات) با یک اتم فلزی نظیر سرب تشکیل می‌شود.

در بعضی موارد، اثر به حرکت درآوردن فلز یک عامل شلات-کننده ممکن است نه تنها دفع آن فلز را افزایش دهد، در یک تأثیر مطلوب است، بلکه ممکن است مقادیری از فلز را در اعضای حیاتی

1. Coordinating atoms
2. mono-bi-or polydentate

دیگر توزیع مجدد نماید. این وضعیت برای دی‌مر کاپرول نشان داده شده که ضمن افزایش دفع ادراری جیوه و آرسنیک موجب توزیع مجدد آنها به مغز می‌گردد. اگرچه چندین داروی شلات‌کننده دارای ظرفیت به حرکت درآوردن کادمیوم هستند، اما تمایل آنها برای توزیع مجدد کادمیوم به کلیه و افزایش سمیت کلیوی موجب نفی ارزش درمانی آنها در مسمومیت با کادمیوم شده است.

برخی از مواد شلات‌کننده، علاوه بر دفع فلز هدف که اثرات سمی در بدن دارد، ممکن است دفع کاتیون‌های ضروری را افزایش دهند (نظیر روی در مورد کلسیم EDTA و DTPA[1]، و روی و مس در مورد سوکسیمر). هیچ فایده بالینی برای این اثر گزارش نشده، هرچند برخی مطالعات در حیوانات احتمال تأثیر نامطلوب بر نمو را نشان داده‌اند. اگر شلات کردن طولانی‌مدت در دوران پره‌ناتال یا اوایل طفولیت ضروری باشد، تجویز مکمل روی ممکن است توصیه شود. هرچه نیمه‌عمر یک فلز در یک بافت بیشتر باشد، احتمال دفع مؤثر آن به وسیله شلات کردن کمتر است. به عنوان مثال، در مورد شلات کردن سرب با کلسیم EDTA یا سوکسیمر، یا شلات کردن پلوتونیوم با DTPA، فلز از بافت‌های نرم بهتر از استخوان حذف می‌شود، زیرا ادغام در ماتریکس استخوان باعث احتباس درازمدت می‌شود.

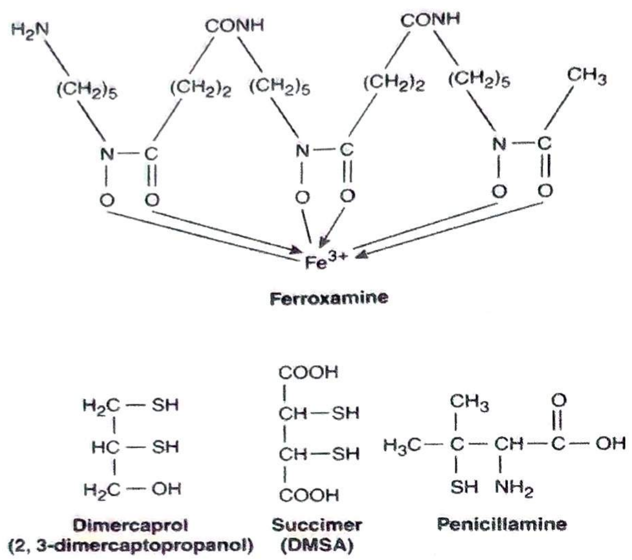
در اغلب موارد، قابلیت عوامل شلات‌کننده در جلوگیری یا کاهش عوارض ناخواسته فلزات سمی ظاهراً هنگامی که بالاترین حد است که مدت بسیار کوتاهی پس از مواجهه حاد تجویز گردند. استفاده از عوامل شلات‌کننده روزها تا هفته‌ها پس از یک مواجهه حاد با فلز و یا استفاده از آنها در درمان مسمومیت مزمن با فلزات نیز ممکن است با افزایش دفع فلز همراه باشد. با این وجود، در این حالت ظرفیت چنین افزایش دفعی در کاهش اثرات پاتولوژیک مواجهه با فلز ممکن است کمتر باشد.

مهمترین عوامل شلات‌کننده‌ای که در حال حاضر در ایالات متحده به کار می‌روند در زیر شرح داده شده‌اند.

دی‌مر کاپرول (۲، ۳- دی‌مرکاپتوپروپانول، BAL)

دی‌مر کاپرول (شکل ۳-۵۷) یک مایع بی‌رنگ روغنی است که بوی زننده شبیه مر کاپتان دارد و نخستین بار در بریتانیا در طی جنگ جهانی دوم به عنوان داروی علاج‌کننده مسمومیت با گاز شیمیایی حاوی آرسنیک (به نام lewisite) ابداع شد. از آن به بعد به آن، ضد لویزیت بریتانیایی (BAL) گفته شد. از آن‌جایی که محلول‌های آبی آن بی‌ثبات بوده و به راحتی اکسید می‌شوند، دی‌مر کاپرول به صورت محلول ۱۰٪ در روغن بادام عرضه شده و می‌بایست به صورت عضلانی تزریق شود که غالباً دردناک است.

1. diethylenetriaminepentaacetic acid



شکل ۳-۵۷. ساختمان‌های شیمیایی چندین داروی شلات‌کننده. فروکسامین (فری‌اکسامین) بدون آهن شلات‌شده، دفروکسامین می‌باشد. در اینجا نمایش داده شده تا گروه‌های عملکردی را نشان دهد؛ آهن عملاً در یک سیستم قفس مانند نگاه داشته می‌شود. ساختمان کمپلکس‌های فلز- شلات‌کننده برای دی‌مر کاپرول، سوکسیمر و پنی‌سیلامین و یونی- تیول (نشان داده نشده) در بدن شناسایی نشده و ممکن است به‌صورت آمیزه‌ای از دی‌سولفیدها با اسیدآمینه‌ها باشد.

در مدل‌های حیوانی، دی‌مر کاپرول از مهار آنزیم‌های حاوی سولفیدریل به وسیله آرسنیک جلوگیری می‌کند، و در صورت تجویز سریع بعد از مواجهه، ممکن است از اثرات کشنده ترکیبات آلی و غیرآلی آرسنیک‌دار جلوگیری به عمل آورد. اطلاعات راجع به اثر آن بر انسان نشان می‌دهند که این ماده موجب افزایش میزان دفع آرسنیک و سرب می‌گردد و می‌تواند در درمان مسمومیت حاد با آرسنیک، سرب و جیوه مفید باشد.

موارد مصرف و سمیت

دی‌مر کاپرول از سوی FDA برای درمان تک‌دارویی مسمومیت حاد با آرسنیک و جیوه غیر آلی و به همراه ادتات کلسیم دی‌سدیم (EDTA) برای درمان مسمومیت شدید با سرب پذیرفته شده است. اگرچه مطالعات در مورد متابولیسم آن در انسان‌ها محدود می‌باشند، اما این ترکیب پس از تجویز داخل عضلانی، به راحتی جذب شده، متابولیزه می‌گردد و طی ۴ تا ۸ ساعت از طریق کلیه دفع می‌شود. مدل‌های حیوانی نشانگر آن هستند که این ماده همچنین از طریق صفراوی دفع می‌شود، اما این راه دفعی و سایر نکات درباره تغییر زیستی آن در انسان ناشناخته باقی مانده‌اند.

هنگامی که دی‌مر کاپرول در دوزهای درمانی مصرف شود، مجموعه‌ای از تأثیرات نامطلوب ایجاد می‌کند که از این میان

افزایش فشارخون، تاکی‌کاردی، تهوع، استفراغ، اشک‌ریزش، ترشح بزاق، تب (به‌ویژه در کودکان) و درد در محل تزریق بارز هستند. از عوارض دیگر آن می‌توان به ترومبوسیتوپنی و افزایش زمان پروترومبین اشاره نمود که موجب محدود گشتن میزان تزریق داخل عضلانی آن می‌شوند، چرا که با خطر تشکیل هماتوم در محل تزریق همراه خواهد بود. علی‌رغم تأثیرات محافظتی دی‌مر کاپرول در حیوانات دچار مسمومیت حاد، به دلیل اثر آن در توزیع مجدد آرسنیک و جیوه به CNS، استفاده از آن پس از مسمومیت مزمن توصیه نشده است. آنالوگ‌های محلول در آب دی‌مرکاپرول، سوکسیمر و یونی‌تیول، اندکس‌های درمانی بالاتری دارند و در بسیاری از موارد جایگزین دی‌مر کاپرول گشته‌اند.

سوکسیمر (دی‌مرکاپتوسوکسینیک اسید. DMSA)

سوکسیمر یک آنالوگ محلول در آب دی‌مر کاپرول است و همانند آن در حیوانات آزمایشگاهی از اتصال و مهار القا شده به وسیله فلز به آنزیم‌های حاوی سولفیدریل جلوگیری می‌کند و بیمار را از تأثیرات کشنده مسمومیت حاد با آرسنیک مصون می‌نماید. در انسان، سوکسیمر باعث افزایش دفع ادراری سرب و کاهش غلظت خونی آن می‌شود. تأثیر دیگر آن در انسان، کاهش محتوای جیوه در کلیه است که اندام هدف کلیدی برای نمک‌های غیر آلی جیوه محسوب می‌گردد. جذب خوراکی به سرعت اما به مقادیر متغیر انجام می‌پذیرد. حداکثر سطح خونی پس از تقریباً ۳ ساعت حاصل می‌گردد. در بدن دارو به اسید آمینه سیستئین اتصال می‌یابد و مخلوط‌های دی‌سولفیدی با نسبت ۱ به ۱ و ۱ به ۲ به وجود می‌آورد (احتمالاً در کلیه‌ها) که گمان می‌رود عناصر فعال شلات‌کننده، همین کمپلکس‌ها باشند. Mrp2[1] یک پروتئین انتقال‌دهنده است که در دفع سلولی گزنوبیوتیک‌ها نقش دارد؛ داده‌های تجربی نشان می‌دهند که این پروتئین دفع کلیوی ترکیبات جیوه متصل به سوکسیمر تغییر شکل یافته و یونی‌تیول را تسهیل می‌کند. نیمه‌عمر حذف سوکسیمر تغییر شکل یافته تقریباً ۴-۲ ساعت است.

موارد مصرف و سمیت

در حال حاضر، سوکسیمر به منظور درمان اطفال دارای غلظت‌های خونی سرب بیش از ۴۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر از سوی FDA پذیرفته شده است، اما به طور شایع در بزرگسالان نیز مصرف می‌شود. دوز از راه خوراکی ۱۰mg/kg سه بار در روز است. تجویز خوراکی سوکسیمر، با EDTA تزریقی در کاهش سطح خونی سرب قابل مقایسه است و در بیماران سرپایی قادر به جذب داروی خوراکی، جایگزین EDTA گشته است. در افزایش دفع سرب، ارزش آنها در برگرداندن مسمومیت تثبیت شده با سرب هنوز می‌باید به وسیله کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما تأیید گردد. در مطالعات اخیر انجام شده بر روی خرگوش‌های کم‌سن و سال در معرض سرب مشاهده شد که دوز بالای سوکسیمر باعث کاهش اختلالات عصبی-شناختی در حیواناتی که در معرض مقادیر متوسط تا بالای سرب بوده‌اند می‌شود. بر عکس، در آنهایی که در معرض سرب نبوده‌اند، باعث کاهش عملکرد عصبی- شناختی می‌شود. بر اساس فواید محافظتی سوکسیمر در حیوانات در مواجهه با آرسنیک و توانایی آن در به حرکت در آوردن جیوه از کلیه‌ها، این دارو جهت درمان مسمومیت با جیوه و آرسنیک نیز به کار رفته است.

میزان تحمل نسبت به سوکسیمر در تحقیقات محدود بالینی خوب گزارش شده است. این دارو تأثیر ناچیزی بر روی ذخایر کلسیم، آهن و منیزیم بدن دارد؛ همچنین موجب افزایش خفیف دفع ادراری روی و تا حدودی مس می‌گردد. این تأثیر بر روی تعادل فلزات کمیاب با عوارض جانبی آشکاری همراه نمی‌باشد، اما تأثیر درازمدت آن بر روی تکامل عصبی مشخص نمی‌باشد. اختلالات گوارشی که شایع‌ترین عوارض هستند و در کمتر از ۱۰٪ بیماران مشاهده می‌شوند عبارتند از بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، و اسهال. بثوراتی که گاه موجب ختم تجویز دارو می‌شوند، در کمتر از ۵٪ بیماران ملاحظه می‌گردند. افزایش خفیف و قابل بازگشت آمینوترانسفرازهای کبد در کمتر از ۵٪ بیماران دیده شده، و موارد اندکی از نوتروپنی خفیف تا متوسط گزارش شده است.

ادتات کلسیم دی‌سدیم (اتیلن‌دی‌آمین-تترااستیک اسید [EDTA])

اتیلن‌دی‌آمین‌تترااستیک اسید (شکل ۲- ۵۷) یک شلات‌کننده مؤثر بسیاری از فلزات دو ظرفیتی و سه ظرفیتی، در محیط آزمایشگاه می‌باشد. برای پیشگیری از افت مهلک سطح کلسیم، برای درمان مسمومیت با فلزات این دارو تنها به صورت نمک کلسیم دی‌سدیم EDTA تجویز می‌شود.

EDTA نفوذ نسبتاً ضعیفی در غشاهای سلولی دارد و لذا یون‌های فلزی خارج سلولی را بسیار مؤثرتر از یون‌های داخل سلولی، شلات می‌کند. ماهیت بسیار قطبی EDTA مانع جذب خوراکی قابل‌ملاحظه می‌شود. علاوه بر این، تجویز خوراکی ممکن است منجر به افزایش جذب سرب از روده گردد و لذا EDTA باید به صورت انفوزیون داخل وریدی مصرف شود. در بیمارانی که کارکرد کلیوی آنها طبیعی است، EDTA به سرعت به وسیله پالایش گلومرولی دفع می‌شود، به گونه‌ای که ۵۰٪ از دوز تزریقی در عرض ۱ ساعت در ادرار ظاهر می‌گردد. درمان با EDTA باعث خارج کردن

1. multidrug -resisitance protein 2

سرب از بافت نرم و افزایش شدید دفع ادراری آن، و در نتیجه افت غلظت خونی سرب می‌شود. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، دفع دارو و اثر به حرکت درآورندگی فلز آن ممکن است با تأخیر رخ دهد.

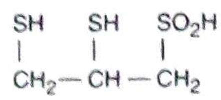
موارد مصرف و سمیت

عمده‌ترین مورد مصرف ادتات کلسیم دی‌سدیم، شلات‌کردن سرب است، اما همچنین ممکن است برای مسمومیت با روی، منگنز و برخی مواد رادیواکتیو سنگین به کار رود. اخیراً یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر، تصادفی شده، دوسویه‌کور و کنترل شده با دارونما در مورد *ادتات دی‌سدیم* (نه ادتات کلسیم دی‌سدیم) صورت گرفت. در این کارآزمایی کاهش چشمگیری در وقایع قلبی عروقی در زیرگروهی از بیماران مشاهده شد که مبتلا به دیابت بوده و سابقه قبلی انفارکتوس قلبی داشتند. برای تکرار این یافته‌ها و جستجوی مکانیسم‌های بالقوه سودمند آنها انجام مطالعات بیشتر ضروری است.

از آن جایی‌که دارو و فلزات به حرکت درآمده از طریق ادرار دفع می‌شوند، مصرف آن در بیماران فاقد کارکرد کلیه ممنوعیت نسبی دارد. در چنین مواردی، استفاده از دوز پایین EDTA همراه با همودیالیز یا پالایش خون با جریان زیاد توصیف شده است. سمیت کلیوی با EDTA گزارش شده، اما می‌توان با حفظ جریان کافی ادرار، اجتناب از دوزهای بالا و محدود کردن یک دوره درمانی به ۵ روز یا کمتر، از آن اجتناب ورزید. EDTA ممکن است منجر به افت موقت سطح روی گردد که اهمیت بالینی آن مشخص نیست. آنالوگ‌های EDTA، نمک‌های روی و کلسیم دی‌سدیم DTPA، پنتتات، برای خارج کردن ("decorporation") رادیوایزوتوپ‌های فلزات واسطه خاکی کمیاب که عدد اتمی بیشتر از اورانیوم دارند[1] استفاده شده‌اند. در سال ۲۰۰۴ از سوی FDA جهت درمان آلودگی با پلوتونیوم، آمریسیوم و کوریوم مورد تأیید قرار گرفته‌اند.

یونی‌تیول (دی‌مرکاپتوپروپان سولفونیک اسید، DMPS)

یونی‌تیول یک عامل شلات‌کننده دی‌مرکاپتو است که آنالوگ محلول در آب دی‌مر کاپرول می‌باشد و از سال ۱۹۵۸ در روسیه و دیگر کشورهای اتحاد جماهیر شوروی سابق و از سال ۱۹۷۶ در آلمان در دسترس می‌باشد. این دارو از سال ۱۹۹۹ در ایالات متحده به صورت رسمی در دسترس بوده است. یونی‌تیول را می‌توان به صورت خوراکی یا تزریق وریدی تجویز کرد. فراهم‌زیستی از طریق خوراکی تقریباً ۵۰٪ بوده و حداکثر سطوح خونی آن تقریباً ظرف ۴ ساعت حاصل می‌گردد. بیش از ۸۰٪ از دوز وریدی عمدتاً به شکل سولفیدهای حلقوی DMPS در ادرار دفع می‌شود. نیمه‌عمر حذفی برای کل یونی‌تیول (داروی اصلی و فرآورده‌های تغییرشکل آن) تقریباً ۲۰ ساعت می‌باشد. یونی‌تیول اثرات حفاظتی در برابر فعالیت سمی جیوه و آرسنیک در مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد و در انسان‌ها دفع جیوه، آرسنیک و سرب را افزایش می‌دهد. براساس مطالعات انجام گرفته بر روی حیوانات و برخی گزارش‌های موردی، یونی‌تیول در درمان مسمومیت با ترکیبات بیسموت نیز مفید است.



Unithiol

موارد مصرف و سمیت

یونی‌تیول هیچ اندیکاسیون تأییدشده‌ای توسط FDA ندارد، اما مطالعات آزمایشی و پروفایل فارماکولوژیک و فارماکودینامیک آن مطرح می‌کنند که یونی‌تیول وریدی در درمان ابتدایی سمیت شدید و حاد با آرسنیک یا جیوه غیرآلی دارای مزایایی نسبت به دی‌مر کاپرول عضلانی یا سوکسیمر خوراکی می‌باشد. فرآورده‌های آبی یونی‌تیول (معمولاً 50mg/mL در آب استریل) را می‌توان با دوز 3–5mg/kg هر ۴ ساعت از طریق انفوزیون آهسته وریدی طی ۲۰ دقیقه تجویز نمود. چنانچه طی چند روز درمان وضعیت قلبی-عروقی و گوارشی بیمار تثبیت گردد، ممکن است بتوان درمان خوراکی با دوز 4–8mg/kg هر ۶–۸ ساعت را تجویز نمود. یونی-تیول خوراکی ممکن است به عنوان جایگزینی جهت سوکسیمر خوراکی در درمان مسمومیت با سرب نیز در نظر گرفته شود. یونی-تیول وریدی به همراه همودیافیلتراسیون یا همودیالیز با جریان شدید (high flax) ممکن است در درمان بیماران دچار نارسایی کلیوی آنوریک ناشی از بیسموت و نمک‌های جیوه مفید باشد.

براساس گزارشات میزان بروز کلی عوارض جانبی یونی‌تیول پایین (<۴٪) است. شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده، واکنش‌های پوستی خودمحدودشونده (اگزانتم‌های دارویی یا کهیر) هستند، اگرچه مواردی از واکنش‌های آلرژیک شدید شامل اریتم مولتی‌فرم و سندرم استیون- جانسون نیز گزارش شده‌اند. از آنجا که انفوزیون وریدی سریع ممکن است موجب انبساط عروق و افت فشارخون گردد، یونی‌تیول باید به آهستگی و طی ۲۰- ۱۵ دقیقه انفوزیون شود.

پنی‌سیلامین (D- دی‌متیل‌سیستئین)

پنی‌سیلامین (شکل ۳- ۵۷) یک محصول سفید، کریستالی، محلول در آب و مشتق از پنی‌سیلین می‌باشد. ایزومر D نسبت به ایزومر L سمیت کمتری دارد و لذا شکل ارجح این دارو می‌باشد. پنی-

1. transuranic

سیلامین به راحتی از روده جذب می‌شود و نسبت به تجزیه متابولیک مقاوم است.

موارد مصرف و سمیت

پنی‌سیلامین عمدتاً جهت درمان مسمومیت با مس یا برای پیشگیری از تجمع مس، مثلاً در بیماری ویلسون (دژنراسیون هپاتولنتیکولار) به کار می‌رود. همچنین از آن گاهی اوقات در درمان آرتریت روماتوئید شدید استفاده می‌شود (فصل ۳۶). گاه به دلیل توانایی آن در افزایش دفع ادراری سرب و جیوه، به منظور درمان بیماران سرپایی دچار مسمومیت با این مواد به کار می‌رود، اما سوکسیمر به دلیل قدرت بیشتر و عوارض جانبی کمتر جایگزین آن گشته است.

حداکثر تا یک‌سوم از بیماران مصرف‌کننده پنی‌سیلامین، دچار عوارض جانبی می‌شوند. واکنش‌های افزایش حساسیتی شامل بثورات، خارش و تب دارویی هستند، و دارو در صورت تجویز در بیماران دارای سابقه حساسیت به پنی‌سیلین، بایستی بسیار با احتیاط مصرف شود (یا به‌طور کلی تجویز نگردد). سمیت کلیوی همراه با پروتئینوری گزارش شده، و مصرف درازمدت ممکن است منجر به نارسایی کلیوی گردد. پان‌سیتوپنی به دنبال مصرف درازمدت دارو گزارش شده است. کمبود پیریدوکسین یک عارضه سمی شایع به دنبال مصرف سایر اشکال دارو است، اما به ندرت با ایزومر D دیده می‌شود. در مطالعات تجربی از یک مشتق استیله (N استیل پی‌سیلامین) برای درمان مسمومیت با جیوه استفاده شده است؛ که ممکن است توان بیشتری برای به حرکت درآوردن فلز داشته باشد، اما بصورت تجاری فراهم نیست.

دفروکسامین

دفروکسامین[1] از *استرپتومیسس پیلوسوس* گرفته می‌شود. این ماده با میل ترکیبی زیادی به آهن متصل می‌شود (شکل ۳– ۵۷)، اما با فلزات ضروری کمیاب (tracc) اتصال ضعیفی دارد. گرچه دفروکسامین بر سر آهن‌هایی که به سستی به پروتئین‌های حامل آهن (هموسیدرین و فریتین) متصل هستند، رقابت می‌کند، اما برای اتصال به آهنی که به صورت بیولوژیک (در هموپروتئین‌ها و سیتوکروم‌های میتوکندریایی و میکروزومی) شلاته شده است، قادر به رقابت نیست؛ در نتیجه دفروکسامین داروی شلات‌کننده تزریقی انتخابی جهت مسمومیت با آهن می‌باشد (فصل ۳۳ و ۵۸ را ببینید). همچنین ممکن است به همراه همودیالیز در درمان مسمومیت با آلومینیم در نارسایی کلیوی مفید واقع شود. دفروکسامین در صورت مصرف خوراکی، جذب ضعیفی دارد و با این روش تجویز ممکن است جذب آهن را افزایش دهد؛ لذا می‌بایست به طور داخل عضلانی یا ترجیحاً داخل وریدی مصرف شود. تصور می‌شود این دارو متابولیزه می‌شود، اما مسیرهای مربوطه ناشناخته هستند. کمپلکس آهن– شلات‌کننده از راه ادرار دفع می‌شود، که غالباً ادرار را به رنگ قرمز– نارنجی درمی‌آورد. تجویز داخل وریدی سریع ممکن است منجر به افت فشارخون گردد. عوارض جانبی ایدیوسنکراتیک مانند برافروختگی صورت، ناراحتی شکمی و راش نیز گزارش شده‌اند. عوارض ریوی (مانند سندرم زجر تنفسی حاد) در برخی از بیماران که بیش از ۲۴ ساعت تحت انفوزیون دارو قرار داشته‌اند گزارش شده است؛ هم‌چنین سمیت عصبی و افزایش استعداد به عفونتهای خاص (مانند *یرسینیا انتروکولیتیکا*) به دنبال درمان درازمدت افزایش بار آهن (مانند تالاسمی ماژور) شرح داده شده است.

دفراسیروکس[2] و دفری‌پرون[3]

دفراسیروکس یک شلات‌کننده سه‌دندانه‌ای با میل ترکیبی زیاد برای آهن و میل ترکیبی کم برای فلزات دیگر (مانند روی و مس) است. این ماده از راه خوراکی تجویز و به خوبی جذب می‌شود. در گردش خون، این ماده به آهن متصل شده و ترکیب حاصل به صفرا دفع می‌گردد. در سال ۲۰۰۵، FDA دفراسیروکس را برای درمان خوراکی بیش‌بار آهن در نتیجه انتقال خون تأیید کرد؛ بیش‌بار آهن از مشکلات درمان تالاسمی و سندرم میلودیسپلاستیک می‌باشد. بیش از ۵ سال تجربه‌ی بالینی نشان می‌دهد که مصرف طولانی‌مدت و روزانه معمولاً به خوبی تحمل می‌شود و شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از اختلالات گوارشی خفیف تا متوسط و راش پوستی. مانیتورینگ عملکرد کلیه و کبد توصیه شده زیرا مواردی از اختلال و نارسایی کلیه و کبد در بیماران مسن‌تر مبتلا به سندرم‌های میلودیسپلاستیک حین درمان با دفراسیروکس گزارش شده است.

دفری‌پرون که یک شلاتور دودندانه‌ای آهن است و عمدتاً توسط کلیه دفع می‌شود در سال ۲۰۱۱ به عنوان خط دوم شلاتور خوراکی جهت بیماران تالاسمی مبتلا به بیش‌بار آهن ناشی از انتقال خون به تأیید FDA رسید. بنظر می‌رسد دفری‌پرون در مقایسه با دفراسیروکس کارآیی نسبتاً بیشتری در کاهش دادن آهن قلب دارد؛ اما دفراسیروکس آهن کبد را بیشتر کاهش می‌دهد. از آنجایی که در ۱۵٪– ۵ بیماران نوتروپنی و در حدود ۱٪ آگرانولوسیتوز رخ داده است مانیتورینگ هماتولوژیک منظم توصیه می‌شود.

MRI به‌طور روزافزونی جهت ارزیابی بار آهن کبد و قلب و هدایت درمان شلاته کردن آهن مورد استفاده قرار می‌گیرد. در بیمارانی که درمان شلاتور تک‌دارویی نتایج کمتر از حد مطلوب

1. deferoxamine

2. deferasirox
3. deferiprone

داشته است در رژیم‌های درمانی که عوامل شلاته‌کننده آهن را بصورت ترکیبی بکار می‌برند استفاده شده‌اند.

آبی پروسی[1] (هگزاسیانوفرات فریک)

هگزاسیانوفرات فریک (آبی پروسی نامحلول)، یک ترکیب کریستالی هیدراته است که در آن، اتم‌های Fe^{2+} و Fe^{3+} به همراه گروه‌های سیانید در یک ساختار شبکه‌ای مکعبی قرار دارند. هرچند این ماده به مدت ۳۰۰ سال است که برای ایجاد رنگ آبی تیره در صنعت به کار می‌رود، تنها ۳ دهه است که ظرفیت آن برای شلات کردن روشن شده است. این ماده میل ترکیبی بسیار زیادی برای کاتیون‌های تک‌ظرفیتی (به‌ویژه سزیم و تالیم) دارد؛ مکانیسم اصلی آن مبادله یونی و مکانیسم فرعی، به دام انداختن یا جذب مکانیکی است. آبی پروسی نامحلول پس از تجویز خوراکی، به میزان ناچیزی (کمتر از ۱٪) از دستگاه گوارش جذب می‌شود. با توجه به این که مجموعه‌هایی که این دارو با سزیم یا تالیم می‌سازد، غیرقابل جذب است، تجویز خوراکی آن، جذب روده‌ای را کاهش می‌دهد، یا گردش روده‌ای- کبدی و روده‌ای- روده‌ای این کاتیون‌ها را مختل می‌کند که در نتیجه، دفع آنها از طریق مدفوع سرعت می‌گیرد. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از آبی پروسی، نیمه‌عمر بیولوژیک (یعنی مدت حضور در بدن) مواد رادیواکتیو سزیم و تالیم را کاهش می‌دهد.

موارد مصرف و سمیت

در سال ۲۰۰۳، FDA آبی پروسی را برای درمان آلودگی با سزیم رادیواکتیو (^{137}Cs)و مسمومیت با نمک‌های تالیم تأیید کرد. احتمال آلودگی گسترده انسان‌ها با سزیم رادیواکتیو در پی استفادهٔ نوعی سلاح رادیواکتیو (بمب کثیف) تروریستی از نگرانی‌هایی برانگیخت که موجب تسریع در تأیید این دارو شد. این دارو بخشی از ذخیره استراتژیک ملی داروها و ملزومات پزشکی است که به وسیله‌ی CDC نگه‌داری می‌شود. (http://www.cdc.gov/phpr/ strockpile). (**توجه:** گرچه ممکن است فواید آبی پروسی محلول، مانند پتاسیم فریک هگزاسیانوفرات در مسمومیت با تالیوم بیشتر باشد، اما در حال حاضر تنها از آبی پروسی نامحلول به عنوان دارو استفاده می‌شود).

در پی تماس با سزیم ۱۳۷ یا نمک‌های تالیم، دوز بزرگسالان بصورت 3g خوراکی ۳ بار در روز تجویز می‌شود. برای اطفال ۱۲-۲ ساله، 1g خوراکی ۳ بار در روز تجویز می‌شود. پایش متوالی رادیواکتیویته (^{137}Cs) ادرار و مدفوع و غلظت تالیم در ادرار به پزشک کمک می‌کند که مدت درمان را تعیین نماید. درمان حمایتی اضافی در موارد لازم انجام می‌گیرد. در بیماری پرتوگیری حاد با سزیم ۱۳۷، یا مسمومیت سیستمیک با تالیوم، در موارد لازم، درمان حمایتی اضافی انجام می‌گیرد.

تجویز آبی پروسی با عوارض جانبی قابل‌توجه همراه نبوده است. یبوست که در برخی بیماران ممکن است رخ دهد، با تجویز مسهل‌ها یا افزایش فیبر غذایی برطرف می‌گردد.

1. Prussian blue

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Deferasirox	Exjade, Jadenu
Deferiprone	**Ferriprox**
Deferoxamine	Generic, Desferal
Dimercaprol	**BAL in Oil**
Edetate calcium (calcium EDTA)	Calcium Disodium Versenate
Penicillamine	**Cuprimine, Depen**
Pentetate Calcium Trisodium (calcium DTPA) and Pentetate Zinc Trisodium (zinc DTPA)	Generic
Prussian Blue	**Radiogardase**
Succimer	Chemet, Succicaptal (in Europe)
Unithiol	**Dimaval**

منابع

Lead

Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention of the Centers for Disease Control and Prevention. Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. CDC: Atlanta, GA. 2012. http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/Final_Document_030712.pdf.

Brubaker CJ et al: The influence of age of lead exposure on adult gray matter volume. Neurotoxicology 2010;31:259.

Burns MS et al: Implications of the new Centers for Disease Control and Prevention blood lead reference value. Am J Publ Health 2014;104:e27.

Carlisle JC et al: A blood lead benchmark for assessing risks from childhood lead exposure. J Environ Sci Health Part A 2009;44:1200.

Centers for *Disease Control and Prevention (CDC): Guidelines for the Identification* and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women. CDC, 2010. http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/LeadandPregnancy2010.pdf.

Environmental Protection Agency. Integrated Science Assessment for Lead. EPA: Research Triangle Park, NC. 2013. http://epa.gov/ncea/isa/lead.htm.

Kosnett MJ et al: Recommendations for medical management of adult lead exposure. Environ Health Perspect 2007;115:463.

Lanphear BP et al: Low-level environmental lead exposure and children's intellectual development: An international pooled analysis. Environ Health Perspect 2005;113:894.

Weisskopf MG et al: Biased exposure-health effect estimates from selection in cohort studies: are environmental studies at particular risk? Environ Health Perspect 2015;123:1113. [Note: Study reports relationship between bone lead concentration and cardiovascular mortality.]

Arsenic

Antonelli R et al: AS3MT, GSTO, and PNP polymorphisms: Impact on arsenic methylation and implications for disease susceptibility. Environ Res 2014;132:156.

Caldwell KL et al: Levels of urinary total and speciated arsenic in the US population: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. J Exp Sci Environ Epid 2009;19:59.

James KA et al: Association between lifetime exposure to inorganic arsenic in drinking water and coronary heart disease in Colorado residents. Environ Health Perspect 2015;123:128.

National Research Council: Critical Aspects of EPA's IRIS Assessment of Inorganic Arsenic: Interim Report. Washington, DC: The National Academies Press, 2013.

Naujokas MF et al: The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: Update on a worldwide public health problem. Environ Health Perspect 2013;121:295.

Parvez F et al: A prospective study of respiratory symptoms associated with chronic arsenic exposure in Bangladesh: Findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS). Thorax 2010;65:528.

Quansah R et al: Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: A systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect 2015;123:412.

Mercury

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR): Action Levels for Elemental Mercury Spills. ATSDR: Atlanta, GA 2012. http://www.atsdr.cdc.gov/emergency_response/action_levels_for_elemental_mercury_spills_2012.pdf.

Al-Saleh I: Potential health consequences of applying mercury-containing skin-lightening creams during pregnancy and lactation periods Int J Hyg Environ Health 2016;219:468.

Beasley DMG et al: Full recovery from a potentially lethal dose of mercuric chloride. J Med Toxicol 2014;10:40.

Bellinger DC et al: Dental amalgam restorations and children's neuropsychological function: The New England Children's Amalgam Trial. Environ Health Perspect 2007;115:440.

Environmental Protection Agency: What you need to know about mercury in fish and shellfish. http://water.epa.gov/scitech/swguidance/fishshellfish/outreach/advice_index.cfm.

Franzblau A et al: Low-level mercury exposure and peripheral nerve function. Neurotoxicology 2012;33:299.

Grandjean P et al: Adverse effects of methylmercury: Environmental health research implications. Environ Health Perspect 2010;118:1137.

Hertz-Picciotto I et al: Blood mercury concentrations in CHARGE study children with and without autism. Environ Health Perspect 2010;118:161.

Mortensen ME: Total and methyl mercury in whole blood measured for the first time in the U.S. population: NHANES 2011-2012. Environ Res 2014;134:257.

Yorifuji T et al: Long-term exposure to methylmercury and neurologic signs in Minamata and neighboring communities. Epidemiology 2008;19:3.

Chelating Agents

Bradberry S, Vale A: A comparison of sodium calcium edetate (edetate calcium disodium) and succimer (DMSA) in the treatment of inorganic lead poisoning. Clin Toxicol 2009;47:841.

Dargan PI et al: Case report: Severe mercuric sulphate poisoning treated with 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate and haemodiafiltration. Crit Care 2003;7:R1.

Escolar E et al: The effect of an EDTA-based chelation regimen on patients with diabetes mellitus and prior myocardial infarction in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2014;7(1):15.

Kosnett MJ: Chelation for heavy metals (arsenic, lead, and mercury): Protective or perilous? Clin Pharmacol Ther 2010;88:412.

Kosnett MJ: The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. J Med Toxicol 2013;9:347.

Sheth S: Iron chelation: An update. Curr Opin Hematol 2014;21:179-185.

Thompson DF, Called ED: Soluble or insoluble Prussian blue for radiocesium and thallium poisoning? Ann Pharmacother 2004;38:1509.

Thurtle N et al: Description of 3,180 courses of chelation with dimercaptosuccinic acid in children ≤ 5 y with severe lead poisoning in Zamfara, Northern Nigeria: a retrospective analysis of programme data. PLOS Med 2014;11(10):e1001739.

پاسخ مطالعهٔ موردی

شایع‌ترین عامل ایجاد علائم و نشانه‌های گوارشی در گروهی از افراد طی چند ساعت از مصرف یک وعده غذایی مشترک مسمومیت غذایی باکتریایی است. مصرف غذایی که آلوده به توکسین‌های باکتریایی از قبل تشکیل‌شده مانند توکسین‌های باسیلوس سرئوس و استافیلوکوک باشند می‌تواند بعد از یک دوره کمون ۲-۱ ساعته منجر به بروز استفراغ شود.
با این حال، بروز استفراغ ۱۵ دقیقه بعد از مصرف غذا و پیشرفت بسوی افت فشار و اسیدوز متابولیک معمول مسمومیت غذایی باکتریای نیست و بیشتر به نفع مسمومیت با داروها یا مواد شیمیایی سمی خاص شامل نمک‌های جیوه و آرسنیک غیرآلی (بعنوان مثال کلرید جیوه یا آرسنیت سدیم) می‌باشد. نبود هماتمز به اسهال خونی و عدم کفایت کلیوی احتمال مسمومیت با جیوه غیرآلی را کاهش داد. یک بررسی اپیدمیولوژیک، بعداً نشان داد که تمام افراد مسموم‌شده از قهوه که بطور عمدی ۶۳۰۰ppm آرسنیک غیرآلی با آن مخلوط شده بود مصرف کرده بودند. آنالیز ادرار از جهت جیوه و آرسنیک و آنالیز مدفوع و استفراغ بیماران از نظر پاتوژن‌های باکتریایی تست‌های اولیه منطقی خواهند بود. حین انتظار برای پاسخ تست‌ها، درمان تجربی این مجموعه از یافته‌ها با عوامل شلاته‌کنندهٔ یونی‌تیول، سوکسیمر یا دی‌مر کاپرول مناسب خواهد بود. (این سناریو براساس یک حادثه واقعی طرح شده است.)

فصل

۵۸

معالجه بیمار دچار مسمومیت

Kent R. Olson, MD

مطالعهٔ موردی

یک زن ۶۲ ساله با سابقه افسردگی، در وضعیت لتارژی در خانه خود پیدا شده است. یک بطری خالی بوپروپیون بر روی میز کنار تخت وجود دارد. در بخش اورژانس، بیمار به محرک‌های کلامی و دردناک پاسخ نمی‌دهد. او به یک تشنج سرتاسری گذرا و سپس یک ایست تنفسی دچار می‌شود. پزشک پس از لوله‌گذاری در نای، یک داروی داخل وریدی و سپس یک ماده از طریق لوله NG تجویز می‌کند. بیمار برای ادامه اقدامات حمایتی به ICU منتقل می‌شود و روز بعد بهبود می‌یابد. چه دارویی از راه داخل وریدی برای پیشگیری از ادامه تشنج تجویز شده است؟ چه ماده‌ای معمولاً برای کمک به دفع داروهایی که هنوز در دستگاه گوارش هستند، به کار می‌رود؟

سالانه بیش از یک میلیون مورد مسمومیت حاد در ایالات متحده روی می‌دهد، هرچند تنها بخش کوچکی از این موارد کشنده هستند. اکثر موارد مرگ، در بزرگسالان و نوجوانان دیده می‌شود و ناشی از مصرف عمدی دوز زیاد یک دارو یا ماده سمی جهت خودکشی می‌باشد. مرگ کودکان به علت مصرف تصادفی یک دارو یا ماده سمی خانگی طی ۵۰ سال اخیر بسیار کاهش یافته است (در نتیجه رعایت نکات ایمنی در بسته‌بندی و آموزش مؤثر در مورد پیشگیری از مسمومیت).

حتی در موارد تماس خطرناک، در صورتی که قربانی تحت توجهات پزشکی فوری قرار گیرد و مراقبت‌های خوبی ارائه شود، مسمومیت به‌ندرت کشنده خواهد بود. مدیریت دقیق نارسایی تنفسی، افت فشارخون، تشنج و اختلالات تنظیم درجه حرارت بدن، منجر به بهبود بقای بیماران مسمومی شده است که زنده به بیمارستان می‌رسند.

این فصل مبانی پایه مسمومیت، درمان اولیه، و درمان اختصاصی مسمومیت (شامل روشهای افزایش دفع داروها و سموم) را مرور می‌نماید.

کینتیک و دینامیک سموم

اصطلاح **توکسیکوکینتیک** (کینتیک سموم)، به جذب، توزیع، دفع و متابولیسم سموم، دوزهای سمی مواد دارویی، و متابولیت‌های آنها اشاره دارد. اصطلاح **توکسیکودینامیک** (دینامیک سموم) برای اشاره به اثرات آسیب‌زننده این مواد بر روی عملکردهای حیاتی استفاده می‌شود. اگر چه شباهت‌های زیادی بین فارماکوکینتیک و توکسیکوکینتیک اکثر مواد وجود دارد، تفاوت‌های مهمی نیز موجود می‌باشد. همین نکات در مورد فارماکودینامیک و توکسیکودینامیک صدق می‌کند.

وجوه خاص کینتیک سموم

حجم توزیع

حجم توزیع (V_d) به صورت حجم ظاهری که یک ماده در داخل آن در بدن توزیع می‌یابد، تعریف می‌شود (فصل ۳ را ببینید). زیاد بودن حجم توزیع حاکی از آن است که دارو به راحتی در معرض اثر اقدامات تصفیه‌کننده خون، مثل همودیالیز، قرار نمی‌گیرد. نمونه‌هایی از داروهای واجد حجم توزیع زیاد (بیش از 5L/kg)

عبارتند از داروهای ضد افسردگی، آنتی‌سایکوتیک‌ها، مخدرها، داروهای ضدمالاریا، اوپیوئیدها، پروپرانولول و وراپامیل. داروهای واجد حجم توزیع نسبتاً کم (کمتر از 1L/kg) عبارتند از والپروئیک اسید، سالیسیلات، اتانول، فنوباربیتال، لیتیم، و فنی‌توئین (جدول ۱-۳).

پالایش[1]

کلیرانس، معیاری از مقدار حجمی از پلاسما است که در واحد زمان، از وجود دارو پاک می‌گردد (فصل ۳ را ببینید). در مورد اغلب داروها، کلیرانس کل، معادل مجموع کلیرانس‌ها از طریق دفع کلیوی و متابولیسم توسط کبد می‌باشد. در زمان طراحی استراتژی مسموميت‌زدایی، اطلاع از سهم هر عضو در کلیرانس کل، مهم است. به عنوان مثال، اگر دارویی ۹۵٪ از طریق متابولیسم کبدی و تنها ۵٪ از طریق دفع کلیوی، پاکسازی می‌گردد، حتی افزایش چشمگیر برون‌ده ادراری، تأثیر کوچکی بر روی دفع کل ایجاد خواهد نمود.

مصرف دوز بیش از حد یک دارو، می‌تواند فرایندهای فارماکوکینتیک معمول را تغییر دهد، و این امر هنگام تعمیم کینتیک به بیماران دچار مسمومیت، می‌بایست مدنظر قرار داده شود. به عنوان مثال، سرعت تجزیه قرص‌ها یا زمان تخلیه معده ممکن است کاهش یابد، به‌طوری که جذب و زمان حداکثر تأثیرات سم به تعویق افتد. داروها می‌توانند به سد اپی‌تلیال دستگاه گوارش صدمه بزنند و از این طریق جذب را افزایش دهند. اگر ظرفیت متابولیزه کردن دارو توسط کبد کامل شود (و هنوز داروی متابولیزه نشده باقی مانده باشد – مترجم)، اثر عبور اول کاهش یافته و داروی بیشتری وارد گردش خون خواهد شد. با افزایش چشمگیر غلظت دارو در خون، ظرفیت اتصال به پروتئین ممکن است تکمیل شده، منجر به افزایش نسبت داروی آزاد و تأثیرات سمی بیشتر گردد. اکثر داروها در دوز معمول، با سرعتی متناسب با غلظت پلاسمایی دفع می‌شوند (کینتیک مرتبه اول). اگر غلظت پلاسمایی خیلی زیاد باشد و متابولیسم طبیعی به حد اشباع برسد، ممکن است سرعت دفع ثابت شود (کینتیک مرتبه صفر). این تغییر در کینتیک می‌تواند نیمه‌عمر ظاهری در سرم را به‌طور چشمگیری طولانی کند و سمیت را افزایش بخشد.

وجوه اختصاصی دینامیک سموم

اصول عمومی دوز- پاسخ به دارو، که در فصل ۲ شرح داده شد، اهمیت زیادی در تعیین شدت مسمومیت دارد. هنگام ملاحظه اطلاعات کمّی دوز- پاسخ به دارو، شاخص درمانی و هم‌پوشانی منحنی‌های پاسخ سمی و درمانی می‌بایست هر دو تحت بررسی قرار گیرند. به عنوان مثال، دو دارو ممکن است شاخص درمانی مشابهی داشته باشند، اما اگر شیب منحنی دوز – پاسخ آنها یکسان نباشد، محدوده‌ی دوز بی‌خطر آنها متفاوت خواهد بود. در برخی داروها، مثلاً گروه آرامبخش- خواب‌آور، تأثیر سمی عمده به صورت گسترش مستقیم اثر درمانی آنها است، که از روی منحنی درجه‌بندی شده‌ی دوز- پاسخ مشخص می‌شود (شکل ۱- ۲۲). در دارویی که منحنی دوز – پاسخ خطی دارد (داروی A)، تأثیرات کشنده ممکن است با مصرف ۱۰ برابر دوز درمانی معمول روی دهد. بر عکس، دارویی که در آن منحنی به کفه می‌رسد (داروی B) ممکن است دارو در ۱۰۰ برابر دوز معمول نیز کشنده نباشد.

در مورد بسیاری از داروها، حداقل بخشی از تأثیر سمی ممکن است جدا از فعالیت درمانی باشد. به عنوان مثال، مسمومیت با داروهای واجد اثر شبه آتروپین (مثل داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای) تعریق را کاهش داده، دفع گرما را مشکل‌تر می‌کند. در مسمومیت با داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای، همچنین ممکن است افزایش فعالیت عضلانی یا تشنج نیز وجود داشته باشد؛ بنابراین، تولید گرما در بدن افزایش یافته، و ممکن است تب کشنده ایجاد شود. مصرف مقادیر بیش از حد داروهایی که سیستم قلبی عروقی را تضعیف می‌نمایند، مثل بتابلاکرها یا مسددهای کانال کلسیم، نه‌تنها عملکرد قلب را تغییر می‌دهد، بلکه می‌تواند همه عملکردهای وابسته به جریان خون را نیز به‌شدت تغییر دهد. اینها عبارتند از دفع کلیوی و کبدی سم و هر داروی دیگری که ممکن است تجویز شده باشد.

نحوه برخورد با بیمار دچار مسمومیت

بیمار مسموم چگونه می‌میرد؟

فهم مکانیسم‌های معمول مرگ ناشی از مسمومیت، می‌تواند به آمادگی پزشک جهت درمان مؤثر بیماران کمک کند. بسیاری از سموم، دستگاه عصبی مرکزی را تضعیف نموده، موجب کاهش هوشیاری (obtundation) یا کما می‌شوند. بیماران دچار کما در بسیاری از موارد، رفلکسهای مراقبت از راه‌های هوایی و انجام تنفس را از دست می‌دهند؛ لذا، در اثر انسداد راه‌های هوایی ناشی از شل شدن زبان، آسپیره شدن محتویات معدی به درون شاخه‌های تراشه و برونش و یا ایست تنفسی، در خطر مرگ قرار می‌گیرند. اینها شایع‌ترین علل مرگ به علت مصرف بیش از حد داروهای مخدر (نارکوتیک)، و سایر داروهای آرام‌بخش- خواب‌آور (مانند باربیتورات‌ها و الکل) می‌باشند.

1. Clearance

سمیت قلبی- عروقی نیز در موارد زیادی از مسمومیت‌ها مشاهده می‌شود. افت فشارخون می‌تواند ناشی از تضعیف قابلیت انقباض قلب؛ هیپوولمی ناشی از اسهال، استفراغ یا از دست‌دهی (sequestantion) مایعات؛ روی هم خوابیدن (collapse) عروق محیطی به علت از بین رفتن تون عروقی به واسطه مهار گیرنده-های آدرنرژیک آلفا؛ و آریتمی‌های قلبی باشد. هیپوترمی یا هیپرترمی ناشی از مواجهه و همچنین اثر مختل‌کننده تنظیم حرارت بسیاری از داروها نیز می‌تواند موجب افت فشارخون گردد. آریتمی‌های کشنده مثل فیبریلاسیون و تاکی‌کاردی بطنی می‌توانند در صورت مصرف بیش از حد بسیاری از داروها مثل داروهای مؤثر بر قلب (cardioactive) مثل افدرین، آمفتامین‌ها، کوکائین، دیژیتال، و تئوفیلین؛ و همچنین داروهایی که معمولاً مؤثر بر قلب در نظر گرفته نمی‌شوند، از جمله داروهای ضد افسردگی سه-حلقه‌ای آنتی‌هیستامین‌ها و برخی آنالوگ‌های اوپیوییدی پدید آیند.

در صورت مسمومیت ناشی از سیانید، سولفید هیدروژن، منواکسیدکربن، و سایر سمومی که در حمل و انتقال یا مصرف اکسیژن اختلال ایجاد می‌کنند، ممکن است علی‌رغم تهویه کافی و مصرف اکسیژن، هیپوکسی سلولی ایجاد شود. چنین بیمارانی ممکن است سیانوز نداشته باشند، و هیپوکسی سلولی به واسطه ایجاد تاکی‌کاردی، افت فشارخون، لاکتیک اسیدوز شدید، و نشانه-های ایسکمی در ECG مشخص می‌شود.

تشنج، فعالیت بیش از حد (hyperactivity) عضلانی، و سفتی (rigidity) می‌تواند منجر به مرگ شود. تشنج‌ها ممکن است موجب آسپیراسیون ریوی، هیپوکسی و آسیب مغزی شوند. هیپرترمی ممکن است به واسطه فعالیت بیش از حد و مداوم عضلات ایجاد شده و سبب تخریب عضله و میوگلوبینوری، نارسایی کلیوی، لاکتیک اسیدوز و هیپرکالمی شود. داروها و سمومی که می‌توانند تشنج ایجاد کنند عبارتند از ضد افسردگی‌ها، ایزونیازید (INH)، دیفن‌هیدرامین، کوکائین، و آمفتامین‌ها.

دیگر آسیب‌های اعضا ممکن است پس از مسمومیت، با تأخیر تظاهر گردند. پاراکوات به بافت ریوی حمله می‌نماید و چندین روز پس از مصرف آن، سبب فیبروز ریوی می‌شود. نکروز کبدی وسیع به علت مسمومیت با استامینوفن یا برخی قارچ‌ها، موجب آنسفالوپاتی کبدی و مرگ ۷۲-۴۸ ساعت (یا بیشتر) پس از مصرف می‌شود.

سرانجام، بعضی از بیماران ممکن است به علت تأثیرات رفتاری داروی خورده شده که منجر به آسیب‌های تروماتیک می-شوند، پیش از بستری شدن در بیمارستان فوت نمایند. مسمومیت با الکل و سایر داروهای آرامبخش- خواب‌آور در بسیاری موارد، عامل دخیل در تصادفات وسایل نقلیه می‌باشد. بیماران تحت تأثیر داروهای توهم‌زا مثل فن سیکلیدین (PCP) یا لیزرژیک اسید دی-اتیل آمید (LSD)، ممکن است حین نزاع یا بر اثر سقوط از ارتفاع دچار تروما شوند.

مدیریت اولیه بیمار دچار مسمومیت

مدیریت اولیه بیمار دچار کما، تشنج، یا هر بیماری که حالت روانی وی به شکلی دیگر تغییر یافته است، می‌بایست بدون توجه به نوع سم، به‌طور یکسان انجام شود. اقدامات حمایتی اساس (ABCD) درمان مسمومیت را تشکیل می‌دهند.

اول، **راه هوایی** (A) بایستی از وجود ماده استفراغ شده یا هر انسداد دیگر پاک شده و در صورت نیاز، یک راه هوایی از طریق دهان یا لوله داخل تراشه، کارگذارده شود. در بسیاری از بیماران، قرار گرفتن ساده در وضعیت خوابیده به پهلوی چپ برای حرکت دادن زبان شل شده به خارج از راه‌هوایی، کافی است. کافی بودن **تنفس** (B) بایستی از طریق مشاهده و پالس اکسی‌متر و در صورت شک توسط اندازه‌گیری گازهای خون شریانی، مورد ارزیابی قرار گیرد. بیماران دچار نارسایی تنفسی باید لوله‌گذاری شده و تحت تنفس مصنوعی قرار گیرند. کافی بودن **گردش خون** (C) می‌بایستی از طریق پایش مداوم سرعت نبض، فشارخون، برون‌ده ادراری، و ارزیابی خون‌رسانی محیطی، مورد بررسی قرار گیرد. یک کانولای داخل وریدی باید کار گذاشته شود و نمونه‌ی خون جهت اندازه‌گیری گلوکز سرم و سایر آزمایشات روتین گرفته شود.

در این هنگام، هر بیمار دچار تغییر وضعیت ذهنی، باید مورد تجویز **دکستروز** غلیظ قرار گیرد، مگر آن‌که یک آزمون قند خون سریع بر بالین بیمار نشان دهد که وی دچار هیپوگلیسمی نیست. به بزرگسالان، 25g (50mL از دکستروز ۵۰٪) داخل وریدی و به اطفال 0/5 g/kg (2mL/kg از دکستروز ۲۵٪) داده می‌شود. بیماران دچار هیپوگلیسمی ممکن است در ظاهر مسموم جلوه کنند، و هیچ راه سریع و قابل اطمینانی برای افتراق آنها از بیماران دچار مسمومیت وجود ندارد. بیماران الکلی یا دچار سوء تغذیه باید در این هنگام به وسیله‌ی تزریق عضلانی یا از طریق محلول انفوزیون وریدی 100mg تیامین نیز دریافت نمایند تا از بروز سندرم ورنیکه پیشگیری به عمل آید.

داروی آنتاگونیست مواد مخدر، یعنی نالوکسان را می‌توان با دوز 2mg-0/4 داخل وریدی تجویز نمود. نالوکسان ضعف تنفسی و دستگاه عصبی مرکزی ناشی از همه انواع داروهای مخدر را خنثی خواهد کرد (فصل ۳۱). خوب است به خاطر داشته باشیم که این داروها عمدتاً به واسطه تضعیف تنفس موجب مرگ می‌شوند؛ بنابراین، اگر راه‌هوایی و کمک تنفسی تاکنون برقرار شده باشد،

ممکن است نیاز به نالوکسان نباشد. دوزهای بالاتر نالوکسان ممکن است برای بیماران دچار مسمومیت با پروپوکسی‌فن، کدئین و برخی از دیگر اوپیوئیدها لازم باشد. استفاده از آنتاگونیست بنزودیازپین، یعنی **فلومازنیل** (فصل ۲۲) ممکن است در بیمار مشکوک به مصرف بیش از حد بنزودیازپین، مفید باشد؛ اما استفاده از فلومازنیل در بیماران مشکوک به مصرف بیش از حد ضدافسردگی‌های سه-حلقه‌ای یا دارای سابقه تشنج ممنوع است، چرا که می‌تواند القا کننده تشنج در چنین بیمارانی باشد.

شرح حال و معاینه فیزیکی

هنگامی که این اقدامات اساسی اولیه (ABCD) انجام پذیرفت، می‌توان ارزیابی مفصل‌تری را جهت رسیدن به تشخیص اختصاصی شروع نمود. این ارزیابی شامل جمع‌آوری همه سوابق در دسترس و انجام یک معاینه فیزیکی با جهت‌گیری سم‌شناسی می‌باشد. سایر علل کما یا تشنج مثل ضربه به سر، مننژیت، یا اختلالات متابولیک بایستی جستجو شده و مورد درمان قرار گیرند. برخی مسمومیت-های شایع در ادامه تحت عنوان سندرم‌های توکسیک شایع شرح داده شده‌اند.

الف) شرح‌حال

اظهارات شفاهی در مورد میزان و حتی نوع داروی مصرف شده در اورژانس‌های مسمومیت، ممکن است غیر قابل اعتماد باشند. با این وجود، اعضای خانواده، پلیس، و پرسنل آتش‌نشانی یا پیراپزشکی را می‌بایست جهت تشریح محیطی که اورژانس مسمومیت در آن روی داده، مورد پرسش قرار داد و از آنها خواست که سرنگ‌ها، بطری‌های خالی، محصولات خانگی یا داروهای بدون نیاز به نسخه (OTC) را که در مجاورت بیمار (احتمالاً) مسموم یافت شده، به بخش اورژانس بیاورند.

ب) معاینه فیزیکی

باید یک معاینه مختصر، با تکیه بر نواحی که بیش از همه احتمال دارد نشانه‌ای از تشخیص سم‌شناسی داشته باشند، انجام شود. این نواحی عبارتند از علایم حیاتی، چشم‌ها و دهان، پوست، شکم و دستگاه عصبی.

۱. *علایم حیاتی*- ارزیابی دقیق علایم حیاتی (فشارخون، نبض، تنفس و دمای بدن) در همه اورژانس‌های سم‌شناسی ضروری می‌باشد. افزایش فشارخون و تاکی‌کاردی، مشخصه مصرف آمفتامین‌ها، کوکائین و داروهای ضد موسکارینی (آنتی‌کولینرژیک) می‌باشند. افت فشارخون و برادی‌کاردی مشخصه‌های ویژه مسمومیت با مسددهای کانال کلسیم، کلونیدین، آرامبخش-خواب‌آورها، و بتابلاکرها می‌باشند. تاکی‌کاردی و افت فشارخون در مصرف ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، ترازودون، کوئتیاپین، گشادکننده‌های عروق، و آگونیست‌های بتا شایع است. تنفس تند در مسمومیت با سالیسیلات‌ها، منوکسیدکربن و سایر سمومی که موجب اسیدوز متابولیک یا آسفیکسی سلولی می‌شوند، ملاحظه می‌گردد. هیپرترمی ممکن است ناشی از مصرف داروهای مقلد سمپاتیک، آنتی‌کولینرژیک، سالیسیلات‌ها و داروهای ایجادکننده تشنج یا سفتی عضلانی باشد. هیپوترمی می‌تواند به واسطه مصرف بیش از حد هر داروی مضعف CNS (مخصوصاً در صورت قرار داشتن بیمار در یک محیط سرد) ایجاد شود.

۲. *چشم‌ها*- چشم‌ها منبع ارزشمندی از نظر اطلاعات سم‌شناسی می‌باشند. تنگ شدن مردمک‌ها (میوز) مشخصه مصرف داروهای مخدر، کلونیدین، فنوتیازین‌ها، و مهار کننده‌های کولین استراز (مانند حشره‌کش‌های ارگانوفسفره) و کمای عمیق ناشی از داروهای آرامبخش است. اتساع مردمک‌ها (میدریاز)، در مصرف آمفتامین‌ها، کوکائین، LSD، آتروپین و سایر داروهای آنتی-کولینرژیک، شایع است. نیستاگموس افقی، مشخصه مسمومیت با فنی‌توئین، الکل، باربیتورات‌ها، و سایر داروهای آرامبخش است. وجود هم‌زمان نیستاگموس عمودی و افقی، قویاً حاکی از مسمومیت با فن سیکلیدین می‌باشد. پتوز و افتالموپلژی (فلج عضلات چشمی) مشخصه بوتولیسم می‌باشند.

۳. *دهان*- دهان ممکن است نشانه‌های مربوط به سوختگی ناشی از مواد سوزاننده (corrosive) یا دوده مربوط به استشمام دود را نشان دهد. بوهای مشخصه الکل، حلال‌های هیدروکربن، یا آمونیاک ممکن است مورد توجه قرار گیرند. برخی معاینه‌کنندگان مسمومیت ناشی از سیانید را به صورت بوی شبیه به بادام تلخ شناسایی می‌کنند.

۴. *پوست*- غالباً در مسمومیت با آتروپین و سایر ضد موسکارینی‌ها، پوست برافروخته، داغ و خشک به نظر می‌رسد. تعریق بیش از حد در مصرف ارگانوفسفات‌ها، نیکوتین و داروهای مقلد سمپاتیک ایجاد می‌شود. سیانوز ممکن است به واسطه هیپوکسمی یا مت‌هموگلوبینمی ایجاد گردد. زردی می‌تواند حاکی از نکروز کبدی به علت مصرف استامینوفن یا مسمومیت با قارچ *آمانیتا فالوئیدس* باشد.

۵. *شکم*- معاینه شکم ممکن است ایلئوس را نشان دهد که مشخصه مسمومیت با داروهای ضدموسکارینی، مخدرها و داروهای آرامبخش می‌باشد. تشدید صداهای روده، کرامپ‌های شکمی و

اسهال در مسمومیت با ارگانوفسفات‌ها، آهن، آرسنیک، تئوفیلین، *آمانیتا فالوئیدس و آمانیتا موسکاریا* شایع می‌باشند.

۶. دستگاه عصبی– انجام یک معاینه عصبی دقیق ضروری است. تشنج‌های فوکال یا نقصان‌های حرکتی، حاکی از وجود یک ضایعه ساختمانی (مثل خونریزی داخل جمجمه ناشی از ضربه) می‌باشند، نه آنسفالوپاتی سمی یا متابولیک. نیستاگموس، دیس-آرتری (اختلال تکلم)، و آتاکسی مشخصه مسمومیت با فنی‌توئین، الکل، کاربامازپین و سایر داروهای آرامبخش می‌باشند. انقباض عضلانی و پرشهای عضلانی[1] در مسمومیت با آتروپین و سایر آنتی‌کولینرژیک‌ها، و کوکائین و سایر مقلدهای سمپاتیک، شایع هستند. سفتی عضلانی می‌تواند به واسطه هالوپریدول و سایر داروهای آنتی‌سایکوتیک، و استریکنین و سم تتانوس ایجاد شود. هیپرتونیسیته‌ی ژنرالیزه عضلات و کلونوس اندام‌های تحتانی از مشخصات سندرم سروتونین هستند. تشنج اغلب ناشی از مصرف بیش از حد ضدافسردگی‌ها (به خصوص سه‌حلقه‌ای‌ها و بوپروپیون)، تئوفیلین، کوکائین، آمفتامین، ایزونیازید و دیفن‌هیدرامین می‌باشد. کمای شل همراه با عدم وجود رفلکس‌ها و حتی ایزوالکتریک شدن ECG، ممکن است در کمای عمیق ناشی از داروهای آرام‌بخش-خواب‌آور و دیگر مضعف‌های CNS مشاهده شود؛ این پدیده ممکن است با مرگ مغزی اشتباه شود.

اقدامات آزمایشگاهی و تصویربرداری

الف) گازهای خون‌شریانی

هیپوونتیلاسیون منجر به افزایش فشار دی‌اکسیدکربن (هیپرکاپنی) و کاهش فشار اکسیژن (هیپوکسی) می‌شود. در پنومونی ناشی از آسپیراسیون یا ادم ریوی ناشی از دارو نیز فشار اکسیژن شریانی ممکن است کاهش یافته باشد. اکسیژناسیون ضعیف بافتی ناشی از هیپوکسی، افت فشارخون، یا مسمومیت با سیانید، موجب اسیدوز متابولیک خواهد شد. PO_2 تنها اکسیژن حل شده در پلاسما را اندازه‌گیری می‌کند (نه کل محتوای اکسیژن خون یا اشباع اکسی-هموگلوبین) و ممکن است در بیماران مبتلا به مسمومیت شدید با منوکسیدکربن طبیعی باشد. پالس‌اکسی‌متری نیز ممکن است در مسمومیت با منوکسیدکربن نتایج طبیعی کاذب داشته باشد.

ب) الکترولیت‌ها

سدیم، پتاسیم، کلر و بی‌کربنات باید اندازه‌گیری شوند. سپس فاصله آنیونی[2] با کم کردن آنیون‌های اندازه‌گیری شده از کاتیون‌ها، محاسبه می‌شود:

$$(Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + CL^-) = \text{فاصله آنیونی}$$

در حالت طبیعی، فاصله آنیونی معمولاً از ۱۶- ۱۲ میلی‌اکی-والان در لیتر بیشتر نمی‌باشد (در صورتی که برای محاسبه‌ی تقریبی، K از فرمول فوق حذف شود، حداکثر مقدار فاصله‌ی آنیونی ۱۲mEq/L- ۸ محاسبه خواهد شد). فاصله آنیونی بیش از حد انتظار، ناشی از وجود آنیون‌های اندازه‌گیری نشده (لاکتات و...) همراه با اسیدوز متابولیک می‌باشد. حالت‌های بالینی متعددی از جمله کتواسیدوز دیابتی، نارسایی کلیوی، یا اسیدوز لاکتیک ناشی از شوک، این حالت را ایجاد می‌کنند. داروهایی که ممکن است سبب افزایش فاصله آنیونی همراه با اسیدوز متابولیک شوند (جدول ۱- ۵۸) عبارتند از: متفورمین، آسپیرین، متانول، اتیلن‌گلیکول، ایزونیازید و آهن.

تغییرات غلظت پتاسیم سرم خطرناک می‌باشد، زیرا ممکن است موجب آریتمی‌های قلبی شود. داروهایی که ممکن است با وجود طبیعی بودن عملکرد کلیوی موجب هیپرکالمی شوند عبارتند از خود پتاسیم، بتابلاکرها، دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم، گلیکوزیدهای دیژیتال و فلوراید. داروهای مرتبط با ایجاد هیپوکالمی عبارتند از باریوم، آگونیست‌های بتا آدرنرژیک، کافئین، تئوفیلین، داروهای دیورتیک مؤثر بر حلقه (loop) و تیازید.

جدول ۱- ۵۸. مثال‌هایی از اسیدوز با فاصله آنیونی، ناشی از دارو

نوع افزایش فاصله آنیونی	دارو
متابولیت‌های آلی اسیدی	متانول، اتیلن‌گلیکول، دی‌اتیلن گلیکول، اکسوپرولینوریا (عارضه نادر استامینوفن)
اسیدوز لاکتیک	سیانید، منوکسیدکربن، ایبوپروفن، ایزونیازید، متفورمین، سالیسیلات‌ها، والپروئیک‌اسید؛ هرگونه افت فشارخون، هیپوکسی یا تشنج ناشی از دارو

توجه: فاصله آنیونی طبیعی محاسبه شده به شکل:
$(Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$
۱۶- ۱۲ میلی‌اکی‌والان در لیتر، و محاسبه شده به شکل:
$(Na^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$
۱۲- ۸ میلی‌اکی‌والان در لیتر می‌باشد.

1. Twiching

2. Anion gap

پ) آزمون‌های عملکرد کلیوی

برخی از سموم مستقیماً دارای تأثیرات نفروتوکسیک می‌باشند؛ در سایر موارد، نارسایی کلیوی ناشی از شوک یا میوگلوبینوری است. نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین را می‌بایست اندازه‌گیری کرده و تجزیه ادراری (U/A) انجام داده شود. افزایش میزان سرمی کراتین کیناز (CK) و وجود میوگلوبین در ادرار حاکی از نکروز عضلانی به علت تشنج یا سفتی عضلانی می‌باشد. وجود بلورهای اگزالات به مقدار زیاد در ادرار حاکی از مسمومیت با اتیلن گلیکول می‌باشد.

ت) اسمولالیته سرم

میزان محاسبه شده اسمولالیته سرم عمدتاً وابسته به گلوکز، سدیم سرم و BUN بوده و با استفاده از فرمول ذیل قابل برآورد می‌باشد:

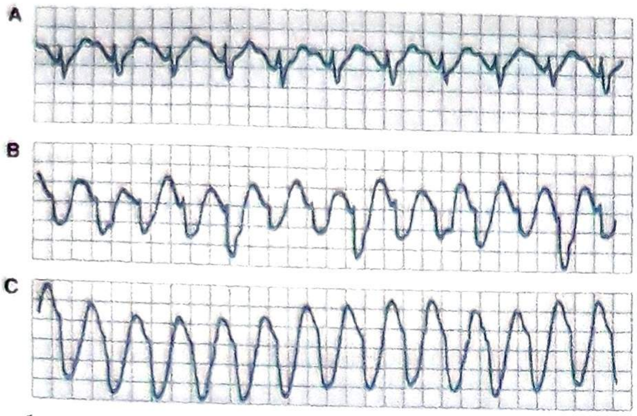
$$2 \times Na^+(mEq/L) + \frac{\text{گلوکز}(mg/dL)}{18} + \frac{BUN(mg/dL)}{3}$$

این میزان محاسبه شده معمولاً ۲۹۰-۲۸۰ میلی‌اسمول بر لیتر می‌باشد. اتانول و سایر الکل‌ها ممکن است به میزان قابل ملاحظه‌ای در اسمولالیته اندازه‌گیری شده سرم سهیم باشند، اما از آن‌جا که در محاسبه گنجانیده نشده‌اند، یک فاصله اسمولار ایجاد می‌شود:

اسمولالیته محاسبه شده- اسمولالیته اندازه‌گیری شده = فاصله اسمولار مواردی که اغلب همراه با فاصله اسمولار غیرطبیعی می‌باشند عبارتند از: استون، اتانول، اتیلن‌گلیکول، ایزوپروپیل الکل، متانول و پروپیلن گلیکول.

ث) الکتروکاردیوگرام (ECG)

عریض شدن کمپلکس QRS به بیش از ۱۰۰ میلی‌ثانیه، مشخصه مسمومیت با ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و سایر داروهایی می‌باشد که کانال‌های سدیمی موجود در بافت هدایتی قلب را مسدود می‌کنند (شکل ۱-۵۸). فاصله QT_c ممکن است در مسمومیت با بسیاری داروها شامل ضدافسردگی‌ها و آنتی‌سایکوتیک‌ها، لیتیم، و آرسنیک طولانی شود. (http://www.crediblemeds.org/everyone/composite-list-all-qtdrugs را نیز ببینید). بلوک‌های دهلیزی- بطنی گوناگونی و آریتمی‌های بطنی و دهلیزی متنوع، در مسمومیت با دیژیتال و دیگر گلیکوزیدهای قلبی شایع می‌باشند. هیپوکسمی ناشی از مسمومیت با منوکسیدکربن ممکن است منجر به تغییرات ایسکمیک در ECG شود.



شکل ۱- ۵۸. تغییرات ECG در مسمومیت با داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای. A: آهسته شدن هدایت داخلی بطنی منجر به طولانی شدن فاصله QRS می‌شود (۰/۱۸ ثانیه؛ طبیعی: ۰/۰۸ ثانیه). B و C: تاکی کاردی فوق بطنی همراه با پهن شدن پیشرونده کمپلکس‌های QRS، تاکی کاردی بطنی را تقلید می‌کند.

ج) یافته‌های تصویربرداری

عکس ساده شکم ممکن است مفید باشد، زیرا برخی قرص‌ها مخصوصاً آهن و پتاسیم، احتمالاً حاجب خواهند بود. رادیوگرافی قفسه سینه ممکن است پتومونی آسپیراسیون، پنومونی هیدروکربن، یا ادم ریوی را آشکار نماید. در صورت شک ضربه به سر، انجام سی‌تی‌اسکن توصیه می‌شود.

آزمون‌های غربالگری سم‌شناسی

یک سوءتصور معمول آن است که انجام آزمایشات وسیع سم‌شناسی[1] بهترین راه برای تشخیص و معالجه مسمومیت حاد می‌باشد. متأسفانه آزمایش سریع غربالگری ادرار از نظر سوء استفاده‌های دارویی تنها محدود به چند گروه از داروها بوده و نیز موارد بسیاری از مثبت کاذب و منفی کاذب در آن رخ می‌دهد. تست‌های وسیع سم‌شناسی جامع که قابل اعتمادتر می‌باشند هم زمان‌بر و پرهزینه‌اند و تا آماده شدن نتایج آنها چندین روز زمان لازم است. علاوه بر این، بسیاری از داروهای به شدت سمی مانند مسددهای کانال کلسیم، بتابلوکرها، و ایزونیازید در این غربالگری ارزیابی نمی‌شوند. معاینه بالینی بیمار و انجام برخی بررسی‌های آزمایشگاهی روتین، معمولاً برای رسیدن به تشخیص احتمالی و طرح یک برنامه درمانی مناسب کافی است. در حالی‌که آزمون‌های غربالگری ممکن است در تأیید یا رد یک مسمومیت مشکوک مفید باشند در مواردی مثل مرگ مغزی مشکوک (برای کنار گذاشتن داروها به عنوان دلیل کما)، سوءاستفاده از کودکان و یا به عنوان

1. Toxicology Screen

جدول ۲- ۵۸. همودیالیز در مسمومیت و دریافت بیش از حد داروها[1]

همودیالیز می‌تواند بسته به شدت مسمومیت یا غلظت خونی اندیکاسیون داشته باشد.
کاربامازپین
اتیلن گلیکول
لیتیوم
متانول
متفورمین
فنوباربیتال
سالیسیلات
تئوفیلین
اسید والپروئیک
همودیالیز بی‌تأثیر یا بی‌فایده است.
آمفتامین‌ها
ضدافسردگی‌ها
داروهای آنتی‌سایکوتیک
بنزودیازپین‌ها
مسدودکننده‌های کانال کلسیم
دیگوکسین
متوپرولول و پروپرانولول
اپیوئیدها

۱- این فهرست جامع نمی‌باشد.

بخشی از معاینات پس از مرگ، انجام تست‌های وسیع جامع و رسمی‌تر ممکن است ضرورت داشته باشد، نباید موجب تأخیر در درمان مناسب شوند.

هنگامی‌که یک پادزهر (antidote) اختصاصی یا درمان دیگری مدنظر باشد، آزمون‌های کمّی ممکن است اندیکاسیون داشته باشند. به عنوان نمونه، تعیین سطح سرمی استامینوفن در ارزیابی لزوم درمان با پادزهر استیل سیستئین مفید خواهد بود. سطوح سرمی سالیسیلات (آسپیرین)، اتیلن گلیکول، متانول، تئوفیلین، کاربامازپین، لیتیم، اسید والپروئیک و سایر داروها و سم‌ها ممکن است برای تعیین اندیکاسیون همودیالیز کمک‌کننده باشند (جدول ۲- ۵۸).

رفع آلودگی

اقدامات لازم برای رفع آلودگی بایستی همزمان با تثبیت وضعیت بیمار، ارزیابی تشخیصی و ارزیابی آزمایشگاهی اولیه، انجام شوند. رفع آلودگی عبارت است از خارج نمودن سموم از روی پوست یا از دستگاه گوارش.

الف) پوست

لباس آلوده شده می‌بایستی کاملاً در آورده شده و جهت بررسی‌های آزمایشگاهی، نگهداری شود. برای پیشگیری از آلودگی کارکنان خدمات بهداشتی، آن را در کیسه‌های دولایه قرار دهید. پوست آلوده را با آب و صابون شست‌وشو دهید.

ب) دستگاه گوارش

بحث و تردید زیادی در مورد کارآیی تخلیه معده وجود دارد، مخصوصاً در صورتی‌که درمان بیش از یک ساعت پس از مصرف دارو شروع شده باشد. سم‌شناسان بالینی در بیشتر مسمومیت‌های خوراکی، استفاده از زغال فعال پیش از جذب سم را توصیه می‌کنند تا زغال فعال به سموم خورده شده متصل شود (همانند بیمار مطرح شده در مطالعه موردی). در موارد نامعمول، شستشوی کامل روده یا لاواژ معده نیز ممکن است به کار رود.

۱. *تحریک استفراغ*- با مصرف خوراکی شربت ایپکاک (ipecac) می‌توان استفراغ را القا کرد. در گذشته از این روش در برخی موارد مسمومیت اطفال در منزل، تحت نظارت تلفنی پزشک یا عضوی از مرکز کنترل مسمومیت استفاده می‌شد؛ با این حال خطرات ناشی از استفاده‌ی غلط از این ماده بیش از فواید اثبات نشده‌ی آن است؛ لذا دیگر از این روش در منزل یا بیمارستان استفاده نمی‌شود. روش‌هایی که در گذشته برای القای استفراغ استفاده می‌شد، مانند تحریک حلق با نوک انگشت، آب‌نمک و آپومورفین ممکن است غیرمؤثر یا خطرناک باشند و تجویز نمی‌شوند.

۲. *شستشوی معده*[1] - اگر بیمار به هوش باشد یا لولهٔ تراشه داشته باشد، می‌توان از روش شستشوی معده به کمک لوله‌ای که از بینی یا دهان وارد معده می‌شود استفاده کرد. این لوله در بزرگترین اندازهٔ ممکن باید باشد. محلول‌های لاواژ (معمولاً سالین ۰/۹٪) باید هم درجهٔ حرارت بدن باشند تا هیپوترمی رخ ندهد.

1. gastric lavage

۳. زغال فعال‌شده (شارکول)- زغال فعال‌شده به دلیل سطح وسیعی که دارد می‌تواند بسیاری از داروها و سموم را به خود جذب کند. اگر به نسبت حداقل ۱۰ به یک داده شود (نسبت شارکول به وزن تقریبی سم) بیشترین اثر را دارد. شارکول به آهن، لیتیم و پتاسیم متصل نشده و به الکل‌ها و سیانید، خیلی ضعیف متصل می‌گردد. به نظر نمی‌رسد که در مسمومیت با قلیاها و اسیدهای معدنی خورنده، مفید واقع شود. تجویز مکرر شارکول خوراکی ممکن است با روشی که به آن «دیالیز روده‌ای» اطلاق شده است، بتواند حذف سیستمیک برخی از داروها را بیشتر کند (داروهایی نظیر: کاربامازپین، داپسون و فنوباربیتال)، هر چند فایده بالینی آن ثابت نشده است.

۴. مسهل‌ها[1]- مصرف یک ماده مسهل (ملین)[2] ممکن است خارج نمودن سموم از دستگاه گوارش را سرعت بخشیده و جذب را کاهش دهد، هرچند هیچ مطالعه کنترل‌شده‌ای انجام نشده است. شستشوی کامل روده‌ها با یک محلول متعادل شده پلی‌اتیلن-گلیکول- الکترولیت (CoLyte, GoLYTELY) می‌تواند به‌خوبی موجب رفع آلودگی به دنبال مصرف قرص‌های آهن، داروهای دارای پوشش روده‌ای، داروهای دارای بسته‌بندی‌های غیر قانونی و اجسام خارجی گردد. این محلول خوراکی به میزان ۱ تا ۲ لیتر در ساعت (۵۰۰ میلی‌لیتر در ساعت برای اطفال) به مدت چندین ساعت تجویز می‌شود تا جریان خروجی از رکتوم کاملاً شفاف گردد.

پادزهرهای اختصاصی

تصور نادرستی در بین مردم وجود دارد که می‌گویند برای هر زهری یک پادزهری هست. عملاً، پادزهرهای اختصاصی فقط برای گروه‌های معدودی از سموم وجود دارند. در جدول ۳- ۵۸ پادزهرهای مهم و مشخصات آنها فهرست شده است.

روشهای افزایش دفع سموم

پس از تشخیص درست، انجام روشهای آلودگی‌زدایی و تجویز پادزهرها باید این موضوع بررسی شود که آیا، افزایش دفع سموم به روش همودیالیز یا قلیایی کردن ادرار، کمکی به وضعیت بالینی بیمار می‌کند یا خیر. جدول ۲- ۵۸ مسمومیت‌هایی را که در آنها دیالیز می‌تواند مفید باشد، نشان می‌دهد.

الف) روش‌های دیالیز

۱. دیالیز صفاقی- روشی نسبتاً ساده و در دسترس می‌باشد، اما جهت دفع اکثر داروها، کارآیی ندارد.

۲. همودیالیز- کارآیی همودیالیز بیشتر از دیالیز صفاقی است و به خوبی مورد بررسی قرار گرفته است. این روش به اصلاح عدم تعادل مایع و الکترولیت کمک می‌کند و همچنین ممکن است خروج متابولیت‌های سمی (مثلاً فورمیک‌اسید در موارد مسمومیت با متانول، اگزالیک و گلیکولیک‌اسید در موارد مسمومیت با اتیلن‌گلیکول) را شدت بخشد. کارآیی دیالیز صفاقی و همودیالیز، هر دو، تابعی از وزن مولکولی، میزان انحلال‌پذیری در آب، اتصال به پروتئین، کلیرانس درون‌زاد، و توزیع هر سم در بدن می‌باشد. همودیالیز مخصوصاً در موارد مسمومیتی که می‌توان سم را خارج کرد و عدم تعادل مایع و الکترولیت نیز وجود داشته و امکان اصلاح آن نیز وجود دارد (مانند مسمومیت با سالیسیلات)، مفید واقع می‌شود.

ب) دیورز القا شده و دستکاری pH ادرار

هر چند در گذشته دیورز القا شده (بدون ارزش ثابت شده) محبوب بود، امروزه به دلیل امکان افزایش بار مایع و بروز اختلالات الکترولیتی توصیه نمی‌شود. موارد اندکی از سموم مختلف وجود دارند که می‌توان با تغییر pH ادراری، موجب افزایش دفع کلیوی آنها گشت. به عنوان نمونه، قلیایی کردن ادرار باعث افزایش دفع ادراری داروهایی چون سالیسیلات می‌شود. اسیدی کردن ادرار ممکن است غلظت ادراری داروهایی چون فن‌سیکلیدین یا آمفتامین‌ها را افزایش دهد اما توصیه نمی‌شود، چرا که ممکن است موجب تشدید عوارض کلیوی ناشی از رابدومیولیز ایجاد شده در این مسمومیت گردد.

سندرم‌های توکسیک شایع

استامینوفن

استامینوفن یکی از بیشترین داروهای مورد استفاده در خودکشی یا مسمومیت اتفاقی (به‌تنهایی یا همراه با سایر داروها) است. مصرف حاد ۲۰۰-۱۵۰mg/kg (در کودکان) یا در مجموع 7g (در بزرگسالان) می‌تواند بطور بالقوه موجب مسمومیت گردد. یک متابولیت به شدت سمی در کبد تولید می‌شود (شکل ۵- ۴).

بیمار در ابتدا بدون علامت بوده یا دچار علایم خفیف گوارشی (تهوع، استفراغ) است. پس از ۲۴ تا ۳۶ ساعت، شواهد آسیب کبدی ظاهر می‌شوند که به‌صورت افزایش آمینوترانسفرازها و هیپوپروترومبینمی خواهد بود. در موارد شدید، نارسایی برق‌آسای کبدی روی داده و منجر به اسیدوز متابولیک، هیپوگلیسمی، آنسفالوپاتی و مرگ می‌شود. همچنین نارسایی کلیوی ممکن است روی دهد. در صورت مصرف مقادیر زیاد دارو بصورت حاد و بروز سطوح بالای سرمی، در غیاب نارسایی کبدی ممکن است اسیدوز متابولیک رخ دهد. در موارد نادر مصرف خوراکی استامینوفن می‌تواند بدلیل کاهش میزان گلوتاتیون منجر به ۵- اکسوپرولینوریا[3] شود.

1. Cathartics
2. Laxative
3. 5- oxoprolinuria

جدول ۳-۵۸. برخی از پادزهرهای اختصاصی

پادزهر	سم(ها)	ملاحظات
استیل سیستئین (Acetadote، Muxomyst)	استامینوفن	حصول بهترین نتایج در صورت مصرف ظرف ۱۰-۸ ساعت پس از مسمومیت. تست‌های عملکرد کبدی و غلظت خونی استامینوفن را پیگیری کنید. Acetadot فرآورده‌ی وریدی و Muxomyst خوراکی است.
آتروپین	آنتی‌کولین‌استرازها: ارگانوفسفات‌ها، کاربامات‌ها	ابتدا ۲-۱ mg آتروپین (برای کودکان ۰/۰۵ mg/kg) به صورت وریدی تزریق می‌شود؛ در صورت عدم پاسخ، هر ۱۵-۱۰ دقیقه دوز دوبرابر می‌شود؛ کاهش ویز و ترشحات ریوی نقطه‌ی پایان درمان محسوب می‌شود.
آتروپین	مسمومیت سریع قارچی در صورتی که افزایش علایم موسکارینی غالب باشد.	برای کنترل علایم موسکارینی مفید است. **توجه:** در مسمومیت‌های قارچی که با تأخیر شروع می‌شوند، ارزشی ندارد.
بی‌کربنات سدیم	داروهای واجد سمیت قلبی که غشا را تضعیف می‌کنند (ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، کینیدین، غیره)	۲-۱ میلی‌اکی‌والان به ازاء کیلوگرم وزن، به صورت دوز درجای وریدی، معمولاً اثرات سمیت قلبی (QRS پهن، افت فشارخون) را برطرف می‌کند. در نارسایی قلب محتاطانه مصرف کنید (از ایجاد اضافه بار سدیم اجتناب کنید).
کلسیم	فلوراید: مسددهای کانال کلسیم	دوزهای بالایی از آن ممکن است در مسمومیت شدید با مسددهای کانال کلسیم لازم باشد. با ۱۵ mg/kg، وریدی آغاز کنید.
دفروکسامین	نمک‌های آهن	اگر مسمومیت شدید باشد، ۱۵ mg/kg در ساعت، داخل وریدی بدهید. mg ۱۰۰ دفروکسامین به ۸/۵ mg آهن اتصال می‌یابد.
آنتی‌بادی‌های دیگوکسین	دیگوکسین و گلیکوزیدهای قلبی مربوطه	یک ویال آن به ۰/۵ mg دیگوکسین متصل می‌شود. موارد مصرف عبارتند از هیپرکالمی، آریتمی‌های خطرناک.
اسمولول	تئوفیلین، کافئین، متاپروترنول	بتابلاکر کوتاه اثر، دارو را به میزان ۵۰-۲۵ mcg/kg در دقیقه، به صورت وریدی تزریق کنید.
اتانول	متانول، اتیلن گلیکول	دوز بارگذاری جهت ایجاد غلظت خونی حداقل ۱۰۰ mg/dl (۴۲ kg /۷۰ kg) وزن در بزرگسالان) محاسبه می‌گردد. استفاده از فومپیزول آسان‌تر است.
فلومازنیل	بنزودیازپین‌ها	دوز بزرگسالان، ۰/۲ mg داخل وریدی، می‌باشد که در صورت لزوم تا حداکثر ۳ mg، تکرار خواهد شد. به بیماران دچار تشنج، وابستگی به بنزودیازپین‌ها، یا مسمومیت با سه‌حلقه‌ای‌ها ندهید.
گلوکاگون	بتابلاکرها	تزریق درجای ۱۰-۵ mg از آن به درون ورید، می‌تواند افت فشارخون و برادی‌کاردی را خنثی کند.
هیدروکسوکوبالامین	سیانید	دوز بزرگسالان 5g بصورت تزریق وریدی طی ۱۵ دقیقه می‌باشد. سیانید را به سیانوکوبالامین (ویتامین ب ۱۲) تبدیل می‌کند.
فومپیزول	متانول، اتیلن گلیکول	کاربرد آن راحت‌تر از اتانول می‌باشد. دوز بارگذاری ۱۵ mg/kg؛ هر ۱۲ ساعت تکرار کنید.
نالوکسان	داروهای نارکوتیک، سایر مشتقات اوپیوئید	آنتاگونیست اختصاصی اوپیوئیدها است؛ ابتدا ۲-۰/۴ mg نالوکسان را به صورت وریدی، عضلانی یا زیرجلدی تزریق کنید. جهت خنثی کردن اثرات مسمومیت با پروپوکسی‌فن، کدئین یا مشتقات فنتانیل ممکن است نیاز به دوزهای بالاتری باشد. طول مدت اثر (۳-۲ ساعت) ممکن است از اوپیوئید تحت خنثی‌سازی، خیلی کوتاه‌تر باشد.
اکسیژن	منوکسیدکربن	با استفاده از ماسکی که بتواند بدون نیاز به تنفس جریان بالایی از اکسیژن را به بیمار برساند، به وی اکسیژن ۱۰۰٪ بدهید. استفاده از اتاقک

جدول ۳-۵۸. برخی از پادزهرهای اختصاصی

پادزهر	سم(ها)	ملاحظات
		پرفشار (هیپر باریک) مورد اختلاف نظر می‌باشد؛ اما معمولاً در مسمومیت‌های شدید توصیه می‌شود.
فیزوستیگمین	برای درمان هذیان‌گویی ناشی از داروهای ضد کولینرژیک پیشنهاد شده است.	دوز بزرگسالان ۱-۰/۵ mg است که به آهستگی به ورید تزریق می‌شود. تأثیرات آن موقت (۶۰-۳۰ دقیقه) بوده و هنگام بازگشت علایم می‌توان کمترین دوز مؤثر را تکرار نمود. ممکن است موجب برادی‌کاردی، افزایش ترشحات برونش و تشنج شود. آتروپین را جهت خنثی کردن تأثیرات بیش از حد، در دسترس داشته باشید. جهت مسمومیت *با داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای استفاده نکنید.*
پرالیدوکسیم (2-PAM)	مهارکننده‌های ارگانوفسفات (OP) کولین استراز	دوز بزرگسالان 1 g داخل وریدی است که می‌توان در صورت لزوم هر ۴-۳ ساعت تکرار نمود. یا ترجیحاً به صورت انفوزیون ثابت ۴۰۰-۲۵۰ mg در ساعت مصرف کرد. دوز کودکان تقریباً ۲۵۰ mg می‌باشد. در مسمومیت با کاربامات‌ها نفع ثابت شده‌ای ندارد. فایده‌ی آن در موارد ثابت شده‌ی مسمومیت با OP به درستی مشخص نیست.

شدت مسمومیت را می‌توان براساس سطح سرمی استامینوفن تخمین زد. در صورتی که سطح دارو ۴ ساعت پس از مصرف، بیش از ۲۰۰-۱۵۰mg/L باشد، خطر آسیب کبدی وجود خواهد داشت. (در مواردی که بیمار از داروهایی استفاده می‌کند که تولید متابولیت‌های سمی توسط P450 را افزایش می‌دهند یا اعتیاد به الکل داشته باشد، سطوح پایین‌تری از استامینوفن برای وی خطرناک خواهد بود.) پادزهر استیل سیستئین به‌عنوان یک جایگزین گلوتاتیون عمل کرده و به محض تولید متابولیت سمی به آن متصل می‌شود. این دارو باید سریعاً و حتی‌الامکان در ۸ تا ۱۰ ساعت نخست تجویز شود. در صورت بروز نارسایی برق‌آسای کبدی، پیوند کبد ممکن است لازم باشد.

آمفتامین‌ها و سایر داروهای محرک

داروهای محرک مورد سوءمصرف شایع در ایالات متحده عبارتند از متامفتامین (crystal, crank)، متیلن‌دی‌اکسی‌متامفتامین (ecstasy, MDMA)، کوکائین (crack) و نیز داروهایی مانند پسودوافدرین (Sudafed)، و افدرین (هم بصورت داروی صنعتی و هم در داروی گیاهی *Ma-huang*) (فصل ۳۲). کافئین اغلب به مکمل‌های غذایی که به عنوان «مواد افزاینده متابولیسم» یا «سوزاننده چربی» به فروش می‌رسند اضافه می‌شود. آنالوگ‌های صناعی جدیدتر آمفتامین‌ها (که اغلب در خیابان‌ها با نام `نمک‌های حمام` فروخته می‌شوند) و آگونیست‌های سنتتیک گیرنده‌های کانابینوئید درون‌زاد (که به عنوان «مواد شیمیایی تحقیقاتی» و یا «ادویه» به فروش می‌رسند) روز به روز محبوبیت بیشتری در بین مصرف‌کنندگان داروهای محرک پیدا می‌کنند.

در معتادین به این مواد، مصرف دوز معمول آنها موجب سرخوشی و هوشیاری همراه با احساس قدرت و سلامت می‌شود. در دوزهای بالاتر، بی‌قراری، برآشفتگی و سایکوز حاد ممکن است روی دهد که با افزایش فشارخون و تاکی‌کاردی همراه است. انقباضات طولانی‌مدت عضلانی یا تشنج می‌تواند موجب هیپوترمی و رابدومیولیز شود. افزایش درجه حرارت تا ۴۲ درجه سانتیگراد ثبت شده است. هیپرترمی می‌تواند باعث آسیب مغزی، افت فشارخون، اختلالات انعقادی و نارسایی کلیوی شود.

درمان به صورت اقدامات حمایتی است که قبلاً شرح داده شدند. هیچ پادزهر اختصاصی وجود ندارد. تشنج و هیپرترمی خطرناک‌ترین عوارض بوده و باید به سرعت درمان شوند. تشنج معمولاً با بنزودیازپین‌های وریدی (مانند لورازپام) درمان می‌شود. درجه حرارت بدن با خارج کردن لباس‌ها، پاشیدن آب ولرم و استفاده از پنکه برای کمک به تبخیر، کاهش می‌یابد. در درجه حرارت‌های بسیار بالا (مثلاً بیش از ۴۰ تا ۴۱ درجه سانتی‌گراد)، فلج عصبی- عضلانی (به عنوان مثال توسط وکورونیوم) برای رفع سریع فعالیت عضلانی به کار می‌رود.

داروهای آنتی‌کولینرژیک

بسیاری از داروهای نسخه شده یا بدون نسخه، و همچنین برخی از گیاهان و قارچ‌ها می‌توانند اثرات استیل کولین را بر گیرنده‌ی

موسکارینی مهار کنند. برخی از داروهای مورد استفاده برای سایر مقاصد (نظیر آنتی‌هیستامین‌ها) نیز اثرات آنتی‌کولینرژیک دارند. تعداد زیادی از آنها، خطرات بالقوه سمی دیگری نیز دارند: آنتی‌هیستامین‌ها (مانند دیفن‌هیدرامین) می‌توانند باعث تشنج شوند؛ ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، علاوه بر اثرات آنتی‌کولینرژیک، شبه‌کینیدین و مسدد آلفا، می‌توانند سمیت شدید قلبی- عروقی ایجاد کنند.

علایم سندرم آنتی‌کولینرژیک کلاسیک (در واقع آنتی‌موسکارینی) عبارتند از «قرمز مثل چغندر» (پوست برافروخته)، «داغ مثل خرگوش» (هیپرترمی)، «خشک مثل استخوان» (خشکی غشاهای مخاطی، عدم تعریق)، «کور مثل خفاش» (تاری دید، فلج عضله مژگانی)، و «دیوانه مثل یک آدم عصبی» (گیجی، دلیریوم)، معمولاً تاکی‌کاردی سینوسی وجود داشته و مردمک‌ها گشاد هستند (فصل ۸). دلیریوم آشفته[1] یا کما ممکن است وجود داشته باشد. پرش‌های عضلانی شایع بوده اما تشنج غیرمعمول است، مگر یک آنتی‌هیستامین یا ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای مصرف شده باشد. احتباس ادراری به‌ویژه در سالخوردگان شایع است.

درمان سندرم آنتی‌کولینرژیک عمدتاً حمایتی است. بیماران آشفته ممکن است به آرامش‌بخشی با بنزودیازپین یا داروی آنتی-سایکوتیک (نظیر هالوپریدول) نیاز داشته باشند. پادزهر سندرم آنتی‌کولینرژیک محیطی یا مرکزی، فیزوستیگمین است که تأثیری سریع و مناسب داشته و به ویژه برای بیماران بسیار آشفته مفید است. فیزوستیگمین با دوز داخل وریدی کم (۰/۵ تا ۱ میلی‌گرم) و با نظارت کامل تجویز می‌شود، زیرا در صورت تزریق سریع می‌تواند باعث برادی‌کاردی و تشنج گردد. فیزوستیگمین نباید برای بیمار دچار مسمومیت شدید با ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای تجویز شود، زیرا با تشدید سمیت قلبی، ممکن است موجب بلوک قلبی یا آسیستول گردد. برای جلوگیری از اتساع بیش از حد مثانه، ممکن است سوندگذاری لازم باشد.

ضدافسردگی‌ها

ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (مانند آمی‌تریپتیلین، دزیپرامین، دوکسپین و بسیاری دیگر؛ فصل ۳۰) از شایع‌ترین داروهای نسخه-شده‌ای هستند که مصرف بیش از حد آنها تهدیدکننده حیات است. مصرف بیش از ۱g از آنها (یا حدود ۲۰mg/kg-۱۵) بالقوه مرگبار می‌باشد.

ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای آنتاگونیست‌های رقابتی برای گیرنده‌های موسکارینی- کولینرژیک بوده و یافته‌های آنتی‌کولینرژیک (تاکی‌کاردی، مردمک‌های متسع، دهان خشک) حتی در دوزهای متوسط، شایع هستند. همچنین برخی سه‌حلقه‌ای-ها مهارکننده‌های قوی گیرنده‌های آلفا بوده و می‌توانند موجب اتساع عروقی شوند. ممکن است ابتدا تشنج و برآشفتگی، با واسطه سیستم اعصاب مرکزی ایجاد شود و بدنبال آن‌ها افسردگی و افت فشارخون رخ دهد. از همه مهم‌تر این‌که سه‌حلقه‌ای‌ها موجب مهار کانال‌های سدیمی قلب و در نتیجه کندی هدایت قلبی، عریض شدن QRS و کاهش قدرت انقباضی آن می‌شوند. این سمیت قلبی می‌تواند آریتمی‌های خطرناک (شکل ۱- ۵۸) مانند بلوک هدایت بطنی و تاکی‌کاردی بطنی ایجاد نماید.

درمان مسمومیت با ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای مشتمل بر اقدامات حمایتی کلی است که پیش از این شرح داده شد. در صورت لزوم، از لوله‌گذاری داخل تراشه و تهویه مکانیکی استفاده می‌شود. افت فشارخون با مایعات داخل وریدی و (در صورت نیاز)، دوپامین یا نوراپی‌نفرین درمان می‌گردد. بسیاری از سم‌شناسان توصیه می‌کنند از نوراپی‌نفرین به عنوان اولین داروی انتخابی در درمان افت فشارخون ناشی از سه‌حلقه‌ای‌ها استفاده شود. پادزهر سمیت قلبی (که خود را با عریض شدن QRS نشان می‌دهد)، بیکربنات سدیم است: دوز یکجای ۱۰۰-۵۰ میلی‌اکی‌والان (یا ۲-۱ میلی‌اکی‌والان بر کیلوگرم) موجب افزایش سریع سدیم خارج سلولی و غلبه بر مسدودشدن کانال سدیم می‌شود. هشدار: از *فیزوستیگمین* استفاده نکنید! اگرچه این دارو موجب بهبود علایم آنتی‌کولینرژیک می‌شود، می‌تواند اختلال هدایت قلبی را تشدید نموده و موجب تشنج گردد.

مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز (مانند ترانیل‌سیپرومین، فنلزین) گروهی از ضدافسردگی‌های قدیمی‌تر می‌باشند که گاهی جهت افسردگی مقاوم به کار می‌روند. آنها می‌توانند به هنگام مصرف غذاها یا داروهای واجد تداخل موجب واکنش‌های شدید افزایش فشارخون گردند (فصل ۹ و ۳۰) و می‌توانند با مهارکننده-های انتخابی بازبرداشت سروتونین (SSRIs) تداخل نمایند.

ضدافسردگی‌های جدیدتر (مانند فلوکستین، پاروکستین، سیتالوپرام، و ونلافاکسین) عمدتاً مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین هستند و عموماً نسبت به ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز بی‌خطرتر می‌باشند، اگرچه می-توانند موجب تشنج گردند. **بوپروپیون** (SSRI نیست) حتی در دوزهای درمانی موجب تشنج شده است. برخی از ضدافسردگی‌ها با طولانی شدن QT و آریتمی torsades de pointes همراه بوده‌اند. SSRIها ممکن است با یکدیگر و یا بخصوص با مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز تداخل نموده و موجب سندرم سروتونین گردند که

1. agitated delirium

با برآشفتگی، هیپرترمی و بیش‌فعالی عضلات مشخص می‌شود (فصل ۱۶).

آنتی‌سایکوتیک‌ها

داروهای آنتی‌سایکوتیک، شامل فنوتیازین‌ها و بوتیروفنون‌های قدیمی و همچنین داروهای جدیدتر "آتیپیک" می‌باشند. همه آنها می‌توانند موجب تضعیف CNS، تشنج، و افت فشارخون گردند. برخی از آنها می‌توانند موجب طولانی شدن QT شوند. مسدودکننده‌های قوی D_2 دوپامینی نیز با اختلالات حرکتی شبه-پارکینسون (واکنش‌های دیستونیک) و در موارد نادر با سندرم نورولپتیک بدخیم همراه‌اند که با سفتی «لوله سربی»[1]، هیپرترمی و عدم ثبات اتونومیک مشخص می‌شود (فصل ۱۶ و ۲۹).

آسپیرین (سالیسیلات)

پس از عرضه آسپیرین در ظروف محافظت‌شده و کاهش تجویز آسپیرین برای اطفال، مسمومیت با سالیسیلات (فصل ۳۶) و مرگ ناشی از آن در اطفال بسیار کاهش یافت. هنوز موارد متعددی از خودکشی و مسمومیت‌های اتفاقی ناشی از آن روی می‌دهند. احتمال بروز مسمومیت به دنبال مصرف بیش از ۲۰۰mg/kg وجود دارد. همچنین مسمومیت می‌تواند در درازمدت با مصرف بیش از حد دارو روی دهد؛ این شکل از مسمومیت اغلب در بیماران مسنی روی می‌دهد که به دلیل درد مزمن از سالیسیلات استفاده می‌کنند، اما در دوز مصرفی دچار اشتباه می‌شوند. مسمومیت باعث جفت-نشدگی فسفریلاسیون اکسیداتیو و قطع متابولیسم طبیعی سلولی می‌گردد.

اغلب نخستین نشانه مسمومیت با سالیسیلات، هیپرونتیلاسیون و آلکالوز تنفسی ناشی از تحریک بصل‌النخاع است. به دنبال آن، اسیدوز متابولیک ایجاد شده و فاصله آنیونی در نتیجه تجمع لاکتات در سلول‌ها و دفع بیکربنات توسط کلیه‌ها (به منظور جبران آلکالوز تنفسی)، افزایش می‌یابد. اندازه‌گیری گازهای خون شریانی، اغلب مخلوطی از آلکالوز تنفسی و اسیدوز متابولیک را نشان می‌دهد. درجه حرارت بدن ممکن است به دلیل جفت نشدن فرآیند فسفریلاسیون اکسیداتیو، افزایش یابد. در مسمومیت-های خطرناک ممکن است هیپرترمی شدید روی دهد. استفراغ، افزایش تنفس و هیپرترمی موجب از دست دادن مایع و دهیدراسیون می‌شود. در مسمومیت بسیار شدید ممکن است اسیدوز متابولیک وخیم، تشنج، کما، ادم ریوی و کلاپس قلبی- عروقی روی دهد. جذب سالیسیلات و بروز نشانه‌های مسمومیت ممکن است پس از مصرف مقادیر بسیار زیادی از دارو یا قرص‌های پوشش‌دار روده‌ای، با تأخیر رخ دهد.

مراقبت‌های حمایتی عمومی الزامی است. پس از مصرف مقادیر زیاد آسپیرین (مثلاً بیش از ۱۰۰ قرص)، آلودگی‌زدایی وسیع دستگاه گوارش توصیه می‌شود که مشتمل است بر شستشوی معده، دوزهای مکرر زغال فعال و (احتمالاً) شستشوی کل روده‌ها. از مایعات داخل وریدی برای جایگزینی مایعات از دست رفته به واسطه تاکی‌پنه، استفراغ و تب استفاده می‌شود. در مسمومیت‌های متوسط، بیکربنات سدیم وریدی برای قلیایی کردن ادرار و تسهیل دفع سالیسیلات تجویز می‌گردد (شکل یونیزه و قطبی سالیسیلات بیشتر و سریعتر دفع می‌شود). در مسمومیت شدید (مانند بیماران مبتلا به اسیدوز شدید، کما و سطح سرمی سالیسیلات بیش از ۱۰۰- ۹۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)، همودیالیز اورژانس باید انجام گیرد تا سالیسیلات با سرعت بیشتری خارج شده و تعادل اسید- باز و وضعیت مایعات تثبیت گردد.

بتابلاکرها

در مصرف بیش از حد این داروها، هر دو گیرنده β_1 و β_2 مهار می‌شود، یعنی انتخابی بودن آنها (حتی اگر وجود داشته باشد)، در دوزهای بالا از میان می‌رود. سمی‌ترین بتابلوکر، پروپرانولول است. حتی با دوزهایی به میزان ۲ تا ۳ برابر دوز درمانی ممکن است مسمومیت خطرناک روی دهد. این موضوع احتمالاً به این دلیل است که پروپرانولول در دوزهای بالا می‌تواند اثرات مسدودکنندگی کانال سدیم (مشابه اثر ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای) داشته باشد و بعلاوه بدلیل لیپوفیل بودن قادر به ورود به دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد (ر ک. فصل ۱۰).

برادی‌کاردی و افت فشارخون شایع‌ترین تظاهرات مسمومیت هستند. داروهایی نظیر پیندولول که فعالیت آگونیستی نسبی دارند، می‌توانند موجب تاکی‌کاردی و افزایش فشارخون شوند. تشنج و بلوک هدایت قلبی (کمپلکس QRS پهن) ممکن است در مصرف بیش از حد پروپرانولول دیده شود.

مراقبت‌های حمایتی عمومی که قبلاً شرح داده شدند، اعمال می‌گردند. اقدامات معمول جهت افزایش فشارخون و ضربان قلب (مانند مایعات داخل وریدی، داروهای آگونیست بتا و آتروپین) عموماً بی‌تأثیرند. گلوکاگون یک پادزهر مفید است که همانند آگونیست‌های بتا، بر روی سلولهای قلبی اثر می‌کند تا cAMP داخل سلولی افزایش یابد، اما این‌کار را مستقل از گیرنده‌های بتا انجام می‌دهد. این دارو در صورت تجویز با دوزهای بالا (۵ تا ۲۰ میلی‌گرم وریدی) می‌تواند ضربان قلب و فشارخون را بهتر کند.

1. lead-pipe rigidity

مسددهای کانال کلسیم

آنتاگونیست‌های کلسیم با اضافه دوزهای نسبتاً کم می‌توانند موجب مسمومیت خطرناک یا مرگ شوند. این مسددهای کانال، عملکرد خودکار گره سینوسی را تضعیف کرده و هدایت گره AV را کند می‌کنند (فصل ۱۲). همچنین برون‌ده قلبی و فشارخون را کاهش می‌دهند. افت شدید فشارخون عمدتاً با نیفدیپین و دی‌هیدروپیریدین‌های وابسته دیده می‌شود، اما در مسمومیت شدید، تمامی اثرات قلبی- عروقی ذکر شده، می‌توانند با هر یک از مسددهای کانال کلسیم روی دهد.

درمان شامل انجام اقدامات حمایتی اولیه است. از آنجایی که اغلب آنتاگونیست‌های کلسیم به صورت آهسته رهش می‌باشند، امکان خارج ساختن آنها پیش از جذب کامل وجود خواهد داشت؛ هرچه زودتر باید شستشوی کامل روده‌ها و مصرف زغال فعال شده (به صورت خوراکی) شروع شود (این درمان باید پیش از بروز ایلئوس ناشی از آنتاگونیست‌های کلسیم انجام پذیرد). کلسیم به میزان ۲ تا ۱۰ گرم داخل وریدی، یک پادزهر مفید برای کاهش قدرت انقباضی قلب است، اما برروی بلوک گرهی یا کلاپس عروق محیطی، تأثیر کمتری دارد. سایر داروهایی که در درمان افت فشارخون ناشی از مسمومیت با مسددهای کانال کلسیم مفید گزارش شده‌اند، عبارتند از گلوکاگون، و دوز بالای انسولین (۰/۵-۱unit/kg/h) به همراه مکمل گلوکز برای حفظ قند خون طبیعی، اکسیژناسیون خارج پیکری غشایی شریانی- وریدی (ECMO-VA) و متیلن‌بلو. گزارش‌های موردی اخیر نشان می‌دهند که تجویز امولسیون چربی (که به طور طبیعی به صورت مکمل‌های چربی وریدی رژیم غذایی بکار می‌رود) در موارد مسمومیت شدید با وراپامیل مفید می‌باشند.

منوکسیدکربن و سایر گازهای سمی

منوکسیدکربن (CO) یک گاز بی‌رنگ و بی‌بو است که به واسطه سوختن هر ماده حاوی کربن در هر مکانی تولید می‌شود. مسمومیت با منوکسیدکربن، سردسته علل مرگ ناشی از مسمومیت در ایالات متحده است. بسیاری از موارد، قربانیان آتش‌سوزی هستند، اما مسمومیت‌های اتفاقی یا خودکشی نیز شایع می‌باشند. تشخیص و درمان مسمومیت با منوکسیدکربن در فصل ۵۶ شرح داده شده است. گازهای سمی دیگری نیز در آتش‌سوزی‌ها یا در محیط‌های صنعتی ممکن است آزاد شوند. (جدول ۴- ۵۸).

مهارکننده‌های کولین‌استراز

مهارکننده‌های کولین‌استراز ارگانوفسفاتی و کارباماتی (فصل ۷) به طور گسترده به عنوان حشره‌کش یا آفت‌کش به‌کار می‌روند. اغلب موارد مسمومیت خطرناک با ارگانوفسفات یا کاربامات در نتیجه مصرف عمدی آنها به قصد خودکشی است، اما مواردی از مسمومیت در محیط کار (استفاده از آفت‌کش‌ها یا بسته‌بندی آنها) و به ندرت، آلودگی غذایی یا حملات تروریستی (مانند آزاد شدن گاز اعصاب جنگی (sarin)، در متروی توکیو در سال ۱۹۹۵) نیز روی داده است.

تحریک گیرنده‌های موسکارینی موجب کرامپ‌های شکمی، اسهال، افزایش بزاق، تعریق، تکرر ادرار و افزایش ترشحات برونشی می‌گردد (فصل‌های ۶ و ۷). تحریک گیرنده‌های نیکوتینی باعث فعال‌شدن فراگیر گانگلیون‌ها می‌شود که می‌تواند منجر به افزایش فشارخون و تاکی‌کاردی یا برادی‌کاردی شود. پرش‌های عضلانی و فاسیکولاسیون ممکن است تا ضعف و فلج عضلات تنفسی پیشرفت کند. عوارض CNS عبارتند از برآشفتگی، گیجی و تشنج. حروف اختصاری DUMBELS (اسهال، تکرر ادرار، میوز و ضعف عضلانی، برونکواسپاسم، تحریک‌پذیری، اشک‌ریزش، تشنج و تعریق و افزایش بزاق) به یادآوری یافته‌های بالینی شایع کمک می‌کند. آزمون‌های خونی ممکن است برای تأیید اختلال در کارکرد آنزیمی سلول‌های قرمز خون (استیل‌کولین استراز) و پلاسما (بوتیریل‌کولین استراز) به کار روند، که با کمک آنها می‌توان میزان فعالیت سیناپسی کولین‌استراز را به صورت غیرمستقیم تخمین زد.

اقدامات حمایتی اولیه مطابق آنچه قبلاً ذکر شد، باید فراهم گردد. دقت کنید تا فرد نجات‌دهنده یا سایر اعضای خدمات بهداشتی به واسطه تماس با پوست یا لباس آلوده بیمار، مسموم نشوند. این موضوع به‌ویژه در مورد مواد بسیار قوی مانند پاراتیون و گاز اعصاب صادق است. درمان با پادزهر شامل آتروپین و پرالیدوکسیم است (جدول ۳- ۵۸). آتروپین یک مهارکننده رقابتی مؤثر در محل گیرنده‌های موسکارینی بوده اما برروی گیرنده‌های نیکوتینی بی‌تأثیر است. در صورت مصرف به موقع پرالیدوکسیم ممکن است بتوان فعالیت کولین‌استراز را به حد طبیعی بازگرداند. این دارو برروی هر دو گیرنده موسکارینی و نیکوتینی مؤثر است. با این حال نتایج مطالعات در مورد اثر آن بر پیامد بیماری متناقض هستند.

سیانید

نمک‌های سیانید (CN^-) و سیانید هیدروژن (HCN) ترکیبات بسیار سمی هستند که در ساخت مواد شیمیایی به عنوان

جدول ۴-۵۸. مشخصات مسمومیت با برخی از گازها

گاز	مکانیسم مسمومیت	تظاهرات بالینی و درمان
گازهای محرک (مانند کلر، آمونیاک، دی‌اکسیدگوگرد، اکسیدهای نیتروژن)	اثر خورنده بر مجاری هوایی فوقانی و تحتانی	سرفه، خشونت صدا، خس‌خس، پنومونی. درمان: اکسیژن مرطوب، متسع‌کننده‌های برونش.
مونوکسیدکربن	اتصال به هموگلوبین و کاهش تحویل اکسیژن به بافت‌ها	سردرد، گیجی، تهوع، استفراغ، تشنج، کما. درمان: اکسیژن ۱۰۰٪ (اکسیژن پرفشار در صورت لزوم)
سیانید	اتصال به سیتوکروم و جلوگیری از مصرف اکسیژن سلولی	سردرد، تهوع، استفراغ، سنکوپ، تشنج، کما. درمان: کیت پادزهر سیانید حاوی نیتریت برای القای مت‌هموگلوبینمی (که به سیانید متصل می‌شود) و تیوسولفات (که تبدیل سیانید را به تیوسیانات کمتر سمی، تسریع می‌کند). کیت پادزهر جدیدتر (سیانوکیت) حاوی هیدروکسی کوبالامین است، که مستقیماً سیانید را به سیانوکوبالامین تبدیل می‌کند.
سولفید هیدروژن	مشابه سیانید	مشابه سیانید. بوی تخم‌مرغ گندیده. درمان: هیچ پادزهر اختصاصی وجود ندارد. برخی صاحب‌نظرات استفاده از بخش نیتریتی کیت پادزهر سیانید را توصیه می‌کنند.
عوامل اکسیدان (مانند اکسیدهای نیتروژن)	می‌تواند موجب بروز مت‌هموگلوبینمی شود.	تنگی نفس، سیانوز (به دلیل رنگ قهوه‌ای مت هموگلوبین)، سنکوپ، تشنج، کما. درمان: متیلن‌بلو(که تبدیل مت‌هموگلوبین را به هموگلوبین طبیعی، تسریع می‌کند).

جونده‌کش (به عنوان مثال «مرگ موش») که قبلاً یک روش اعدام بود، و به عنوان عوامل خودکشی یا قتل بکار می‌روند. سیانید هیدروژن از سوختن پلاستیک، پشم و بسیاری از فرآورده‌های صناعی و طبیعی دیگر پدید می‌آید. همچنین سیانید در پی بلع گیاهان مختلف (مانند cassava) و بذرها (مانند سیب، هلو و زردآلو) آزاد می‌شود.

سیانید به آسانی به سیتوکروم اکسیداز متصل می‌شود، از مصرف اکسیژن در داخل سلول‌ها جلوگیری می‌کند و باعث هیپوکسی و اسیدوز لاکتیک در سلول‌ها می‌شود. علایم مسمومیت با سیانید عبارتند از تنگی نفس، برآشفتگی و تاکی‌کاردی و متعاقباً تشنج، کما، افت فشارخون و مرگ. اسیدوز متابولیک شدید آن کارکتریستیک است. سطح اکسیژن وریدی ممکن است افزایش یابد، زیرا سلول‌ها اکسیژن را مصرف نمی‌کنند.

درمان مسمومیت با سیانید مشتمل است بر تجویز فوری شارکول فعال (علیرغم این‌که شارکول به میزان اندکی به سیانید متصل می‌شود، اما می‌تواند جذب آن را کاهش دهد) و اقدامات حمایتی عمومی. کیت پادزهر متداول در ایالات متحده از دو نوع نیتریت (آمیل‌نیتریت و سدیم نیتریت) و سدیم تیوسولفات تشکیل شده است. نیتریت‌ها مت‌هموگلوبینمی را القا می‌کنند که به یون سیانید آزاد متصل می‌شود تا سیانومت‌هموگلوبین که کمتر سمی است پدید آید؛ تیوسولفات که یک کوفاکتور در تبدیل آنزیمی سیانید به تیوسیانات (SCN^-) می‌باشد بسیار کم‌خطرتر است.

در سال ۲۰۰۶ FDA یک شکل تغلیظ شده از هیدروکسوکوبالامین را به عنوان پادزهر جدید سیانید تأیید کرد؛ امروزه این ترکیب با عنوان Cyanokit در دسترس است. هیدروکسوکوبالامین (یک شکل از ویتامین B_{12}) به سرعت به سیانید متصل و به سیانوکوبالامین (شکل دیگری از ویتامین B_{12}) که غیرسمی است تبدیل می‌شود.

دیگوکسین

دیگوکسین و سایر گلیکوزیدهای قلبی و کاردنولیدها در بسیاری از گیاهان (فصل ۱۳) و در پوست برخی قورباغه‌ها یافت می‌شوند. مسمومیت ممکن است در نتیجه مصرف بیش از حد دارو به صورت

حاد با تجمع دیگوکسین در بیمار دچار نارسایی کلیوی یا تحت درمان با دارویی که با دفع دیگوکسین تداخل می‌کند، ایجاد شود. اغلب بیماران تحت درمان درازمدت با دیگوکسین، از دیورتیک‌ها نیز استفاده می‌کنند که می‌تواند منجر به کاهش الکترولیت‌ها (به‌ویژه پتاسیم) گردد.

استفراغ در بیماران دچار مسمومیت با دیژیتال شایع است. هیپرکالمی ممکن است با مصرف بیش از حد دیژیتال یا مسمومیت شدید روی دهد، در حالی‌که هیپوکالمی می‌تواند حاصل درمان درازمدت با دیورتیک باشد (دیژیتال موجب هیپوکالمی نمی‌شود). انواعی از اختلالات ریتم قلب ممکن است روی دهد: برادی‌کاردی سینوسی، بلوک AV، تاکی‌کاردی و بلوک دهلیزی، ریتم تسریع شده پیوستگاهی، PVCها، تاکی‌کاردی بطنی دوجهتی و سایر آریتمی‌های بطنی.

اقدامات حمایتی اولیه باید فراهم گردد. آتروپین اغلب برای برادی‌کاردی یا بلوک AV مؤثر است. استفاده از آنتی‌بادی‌های دیگوکسین (فصل ۱۳) موجب انقلابی در درمان مسمومیت با دیگوکسین شده است. این آنتی‌بادی‌ها را با ید به صورت وریدی و با دوز ذکر شده در بسته‌بندی تجویز نمود. علایم معمولاً ظرف ۶۰- ۳۰ دقیقه پس از تجویز آنتی‌بادی بهبود می‌یابند. آنتی‌بادی‌های دیگوکسین ممکن است در موارد مسمومیت با سایر گلیکوزیدهای قلبی (مانند دیژیتوکسین، oleander) نیز به کار روند، اگرچه به علت واکنش متقاطع ناکامل ممکن است دوزهای بالاتری لازم باشند.

اتانول و داروهای خواب‌آور- آرام‌بخش

مصرف بیش از حد اتانول و داروهای خواب‌آور- آرام‌بخش (مانند بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها، گاماهیدروکسی بوتیرات [GHB]، کاریسوپرودول [Soma]؛ فصل‌های ۲۲ و ۲۳) شایع است، زیرا به راحتی در دسترس بوده و زیاد استفاده می‌شوند.

بیماران دچار مسمومیت با اتانول یا داروهای خواب‌آور- آرام‌بخش ممکن است دچار سرخوشی یا خشونت شوند (مست) یا دچار خواب‌آلودگی یا کما شوند (مست لایعقل). بیماران دچار کما اغلب مشکلات تنفسی دارند. تضعیف رفلکس‌های حفاظتی مجاری هوایی ممکن است موجب آسپیراسیون محتویات معده و در نتیجه پنومونی شود. هیپوترمی ممکن است به‌دلیل تماس با سرما و کاهش لرز روی دهد. سطوح خونی بیش از ۳۰۰mg/Dl اتانول معمولاً موجب کمای عمیق می‌شود، اما معتادین به الکل ممکن است سطوح بالاتر را تحمل کنند. بیماران مبتلا به مسمومیت با GHB اغلب برای ۴- ۳ ساعت دچار کمای عمیق شده و سپس در عرض چندقیقه کاملاً هشیار می‌شوند.

اقدامات حمایتی اولیه باید فراهم گردد. با نظارت دقیق بر حفاظت از مجاری هوایی (از جمله گذاردن لوله تراشه) و تهویه مکانیکی، اغلب بیماران با رفع اثرات دارو، بهبود می‌یابند. افت فشارخون معمولاً به گرم کردن بدن (در صورت افت درجه حرارت بدن)، مایعات داخل وریدی و (در صورت نیاز) دوپامین پاسخ می‌دهد. بیماران دچار مسمومیت ایزوله با بنزودیازپین ممکن است پس از تجویز داخل وریدی فلومازنیل (یک آنتاگونیست بنزودیازپین) به هوش آیند. با این حال، از این دارو برای درمان تجربی به طور گسترده استفاده نمی‌شود، زیرا ممکن است تشنج را در بیماران معتاد به بنزودیازپین‌ها یا افرادی که یک داروی تشنج‌آور (مانند ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای) مصرف کرده‌اند، تسهیل نماید. هیچ پادزهری برای اتانول، باربیتورات‌ها یا اکثر داروهای خواب‌آور- آرام‌بخش دیگر وجود ندارد.

اتیلن‌گلیکول و متانول

این الکل‌ها سموم مهمی هستند، زیرا پس از متابولیسم به اسیدهای آلی بسیار سمی مبدل می‌شوند (فصل ۲۳). می‌توانند موجب تضعیف CNS و حالت `مستی` مشابه مسمومیت با اتانول شوند. علاوه بر این، فراورده‌های اسیدی آنها اسید فرمیک (از متانول) یا اسیدهای هیپوریک، اگزالیک و گلیکولیک (از اتیلن گلیکول)- باعث یک اسیدوز متابولیک شدید شده و می‌توانند منجر به کما و نابینایی (اسید فرمیک) یا نارسایی کلیوی (اسیدهای اگزالیک و گلیکولیک) شوند. در ابتدا بیمار مست به نظر می‌رسد، اما پس از تأخیری (حداکثر تا چند ساعت)، یک اسیدوز متابولیک با فاصله آنیونی زیاد ایجاد می‌شود که با هیپرونتیلاسیون و تغییر وضعیت ذهنی همراه است. بیماران دچار مسمومیت با متانول ممکن است به اختلالات بینایی (از تاری دید تا نابینایی) دچار شوند.

با مهار آنزیم الکل دهیدروژناز توسط یک داروی رقابتی نظیر فومپیزول (۴- متیل پیرازول)، می‌توان از تبدیل اتیلن‌گلیکول و متانول به فرآورده‌های سمی پیشگیری کرد. اتانول نیز یک آنتی‌دوت مؤثر است، اما دستیابی به سطح خونی بی‌خطر و مؤثر ممکن است دشوار باشد.

آهن و سایر فلزات

از آهن به صورت گسترده، در فرآورده‌های ویتامینی بدون نیاز به نسخه استفاده می‌شود و به همین دلیل، علت اصلی موارد مرگ ناشی از مسمومیت در اطفال می‌باشد. ۱۰ تا ۱۲ قرص مولتی‌ویتامین پره‌ناتال همراه با آهن می‌تواند موجب بیماری خطرناک در کودک شود. مسمومیت با سایر فلزات (جیوه، سرب، آرسنیک)

بویژه در صنعت، با اهمیت است. برای جزئیات بیشتر به فصل‌های ۳۳، ۵۶ و ۵۷ مراجعه کنید.

اوپیوئیدها

اوپیوئیدها (تریاک، مورفین، هروئین، میپریدین، متادون و غیره) داروهای شایع مورد سوءمصرف هستند (فصل‌های ۳۱ و ۳۲) و مسمومیت با آنها اغلب ناشی از فرآورده‌های غیر استانداردی است که در خیابان‌ها فروخته می‌شوند. برای جزئیات بیشتر درباره مسمومیت با اوپیوئیدها و درمان آن به فصل ۳۱ مراجعه کنید.

گزش زهردار[1] مار زنگی

در ایالات متحده، مارهای زنگی شایع‌ترین خزندگان سمی هستند. گزش آنها به‌ندرت کشنده بوده و ۲۰٪ موارد گزش فاقد زهر هستند. با این حال، ۶۰٪ آنها موجب علایم شدید (به دلیل آنزیم‌های هضم‌کننده مخرب در زهر) می‌شوند. شواهد دال بر گزش زهردار مار زنگی عبارتند از درد شدید، تورم، کبودی، تاول خونریزی‌دهنده و آثار واضح نیش. آثار سیستمیک عبارتند از تهوع، استفراغ، فاسیکولاسیون عضلانی، سوزش و احساس طعم فلزی در دهان، شوک، اختلالات انعقادی سیستمیک همراه با افزایش CT[2] و کاهش شمارش پلاکت‌ها.

مطالعات نشان داده‌اند که اقدامات اورژانسی نظیر برش و ساکشن، تورنیکه و کیسه یخ، بیشتر مخرب هستند تا سودمند. از سوی دیگر، ثابت نگه داشتن عضو می‌تواند انتشار زهر را محدود سازد. درمان قطعی تجویز ضدزهر (antivenin) بوده و باید در اسرع وقت صورت گیرد.

تئوفیلین

هرچند امروزه مصرف بتاآگونیست‌های استنشاقی تا حد زیادی جایگزین تئوفیلین شده است، هنوز هم برخی از بیماران برای رفع برونکواسپاسم در آسم یا برونشیت، از این دارو استفاده می‌کنند (فصل ۲۰). مصرف ۲۰ تا ۳۰ قرص می‌تواند خطرناک یا کشنده باشد. همچنین مسمومیت مزمن یا تحت حاد با تئوفیلین می‌تواند در نتیجه تجویز مقادیر بیش از حد یا مصرف دارویی که با متابولیسم تئوفیلین تداخل می‌کند (نظیر سایمتیدین، سیپروفلوکساسین، اریترومایسین، فصل ۴) روی دهد. کافئین علائم سمی مشابهی ایجاد می‌کند و در انواع مکمل‌های انرژی‌زا قابل دسترسی است.

علاوه بر، لرزش و تاکی‌کاردی سینوسی، استفراغ نیز شایع است. افت فشارخون، تاکی‌کاردی، هیپوکالمی و هیپر گلیسمی ممکن است به دلیل فعال‌شدن گیرنده β_2 آدرنرژیک ایجاد شوند. علت فعال‌شدن این گیرنده به درستی مشخص نیست، اما این عوارض را می‌توان با تجویز بتابلوکرها برطرف نمود (ادامه متن را ببینید). آریتمی‌های قلبی عبارتند از تاکی‌کاردی‌های دهلیزی، PVCها و تاکی‌کاردی بطنی. در مسمومیت شدید (مثلاً مصرف بیش از حد دارو به صورت حاد و سطوح سرمی بیش از ۱۰۰mg/L)، تشنج اغلب روی می‌دهد که معمولاً به داروهای ضدتشنج مقاوم است. در صورت مصرف فراورده‌های پیوسته رهش، مسمومیت ممکن است تا چندین ساعت به تأخیر افتد.

اقدامات حمایتی اولیه باید فراهم گردد. رفع آلودگی دستگاه گوارش با استفاده از دوزهای مکرر زغال فعال شده و شستشوی کامل روده انجام می‌شود. پروپرانولول یا سایر بتابلوکرها (مانند اسمولول) پادزهرهای مفیدی برای افت فشارخون و تاکی‌کاردی (با واسطه‌ی گیرنده‌ی β) هستند. فنوباربیتال نسبت به فنی‌توئین برای رفع تشنج ترجیح داده می‌شود؛ اکثر داروهای ضدتشنج بی‌تأثیر هستند. همودیالیز برای سطوح سرمی بیش از ۱۰۰mg/L اندیکاسیون دارد و در سطوح پایین‌تر، برای موارد تشنج مقاوم به کار می‌رود.

منابع

Dart RD (editor): *Medical Toxicology*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Goldfrank LR et al (editors): *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 10th ed. McGraw-Hill, 2015.

Olson KR et al (editors): *Poisoning & Drug Overdose*, 6th ed. McGraw-Hill, 2011.

POISINDEX. (Revised Quarterly.) Thomson/Micromedex.

پاسخ مطالعهٔ موردی

مسمومیت بوپروپیون اغلب باعث تشنج‌های مکرر یا طولانی می‌شود. تشنج‌های مرتبط با دارو با تجویز بنزودیازپین وریدی نظیر لورازپام یا دیازپام درمان می‌شوند. در صورت عدم کنترل تشنج، فنوباربیتال یا یک داروی قوی تضعیف‌کننده دستگاه عصبی مرکزی تجویز می‌شود. جهت جلوگیری از جذب سیستمیک داروها و سموم خورده شده، محلول شارکول فعال اغلب به صورت خوراکی یا از طریق لوله بینی‌معدی تجویز می‌شود.

1. envenomation
2. clotting time

فصل

۵۹

جنبه‌های خاص فارماکولوژی حوالی زایمان و فارماکولوژی کودکان

Gideon Koren, MD, FRCPC, FACMT

تأثیر داروها بر روی جنین و نوزادان، بر اساس اصول عمومی بیان شده در فصول ۱ تا ۴ از این کتاب اعمال می‌شوند. اما، زمینه فیزیولوژیک که در آنها، این قواعد فارماکولوژیک اثر می‌نمایند، در زنان باردار و در شیرخواران سریعاً در حال رشد، متفاوت هستند. در حال حاضر، عوامل فارماکوکینتیک اختصاصی که در این بیماران مؤثر می‌باشند، در حال روشن‌شدن هستند، در حالی‌که اطلاعات مربوط به تفاوتهای فارماکودینامیک (مثلاً پاسخ‌ها و ویژگی‌های گیرنده) همچنان ناکامل هستند.

درمان دارویی در بارداری

فارماکوکینتیک

اکثر داروهایی که توسط زنان باردار مصرف می‌شوند، می‌توانند از جفت عبور نمایند و رویان و جنین در حال نمو را در معرض اثرات فارماکولوژیک و تراتوژن خود قرار دهند. عوامل مهم مؤثر بر انتقال دارو از جفت و اثرات دارو بر روی جنین عبارتند از: (۱) خصوصیات فیزیکی شیمیایی دارو، (۲) سرعت عبور دارو از جفت و مقدار دارویی که به جنین می‌رسد، (۳) طول مدت تماس با دارو، (۴) خصوصیات توزیع در بافتهای مختلف جنینی، (۵) مرحله نمو جفت و جنین در زمان تماس با دارو، (۶) تأثیرات داروهای مصرف شده به صورت ترکیبی.

الف) محلولیت در چربی

عبور دارو از جفت (همان‌طور که در مورد سایر غشاهای بیولوژیک نیز مصداق دارد) وابسته به میزان محلولیت در چربی و درجه یونیزه شدن دارو است. داروهای لیپوفیل غالباً به راحتی از ورای جفت انتشار می‌یابند و وارد گردش خون جنین می‌شوند. به عنوان مثال، تیوپنتال، دارویی که به طور شایع جهت عمل سزارین مصرف می‌شود، بلافاصله از جفت عبور می‌کند و می‌تواند سبب خواب‌آلودگی یا آپنه در نوزاد شود. داروهای بسیار یونیزه مثل سوکسینیل کولین و توبوکورارین که آنها نیز جهت عمل سزارین استفاده می‌شوند، از جفت به آرامی عبور می‌کنند و غلظت خیلی کمی در جنین ایجاد می‌نمایند. نفوذناپذیری جفت نسبت به ترکیبات قطبی، بیشتر نسبی است تا مطلق. اگر گرادیان غلظت از سوی مادر به جنین به حد کافی برسد، ترکیبات قطبی به مقادیر قابل اندازه‌گیری از جفت عبور می‌کنند. سالیسیلات که در pH فیزیولوژیک تقریباً به طور کامل یونیزه است، از جفت به سرعت عبور می‌کند. این امر به آن دلیل است که مقدار کم سالیسیلاتی که یونیزه نشده، به شدت در چربی محلول است.

ب) اندازه مولکولی و pH

وزن مولکولی نیز بر روی سرعت انتقال دارو و میزان انتقال آن از وراء جفت، تأثیر می‌گذارد. داروهای با وزن مولکولی ۵۰۰-۲۵۰

می‌توانند به راحتی از جفت عبور نمایند (بسته به میزان محلولیت در چربی و درجه یونیزاسیون)؛ داروهای با وزن مولکولی ۱۰۰۰–۵۰۰ مشکل‌تر از جفت عبور می‌کنند و داروهای با وزن مولکولی بیش از ۱۰۰۰، انتقال بسیار ضعیفی از وراء جفت دارند. یک مورد استعمال بالینی مهم برای این خاصیت، انتخاب هپارین به عنوان ماده ضد انعقاد در زنان باردار است. از آن‌جا که هپارین یک مولکول بسیار بزرگ (و قطبی) می‌باشد، قادر به عبور از جفت نیست. بر خلاف وارفارین که تراتوژن بوده و بایستی در سه ماهه اول و حتی پس از آن (که مغز در حال رشد است) از مصرف آن اجتناب شود، هپارین را می‌توان بدون خطر به زنان بارداری که نیاز به درمان ضد انعقاد دارند، تجویز نمود. با این‌حال، جفت حاوی ناقلین دارویی است که می‌توانند مولکولهای بزرگتر را به جنین انتقال دهند. به عنوان مثال، انواعی از آنتی‌بادیهای مادری از جفت می‌گذرند و می‌توانند موجب عوارضی در جنین گردند، مثلاً در عدم تطابق Rh. طی سه‌ماهه دوم بارداری جفت واجد ناقل‌هایی می‌شود که به ایمونوگلوبولین‌ها اجازه می‌دهند علیرغم اندازه مولکولی بزرگ‌شان از مادر به جنین منتقل شوند. این یافته کاربردهای بالینی مهمی دارد، زیرا، مشخص شده که تعداد رو به افزایشی از داروهای بیولوژیک (مثل درمان با ضدفاکتور نکروز تومور) می‌توانند از جفت عبور کنند. علاوه‌بر شناسایی داروهای بیولوژیک در خون بند ناف، مواردی از نوتروپنی شدید نوزادی و انتشار جنینی BCG[1] گزارش شده‌اند. با افزایش تعداد نوزادانی که در داخل رحم در معرض داروهای بیولوژیک ایمونوگلوبولینی قرار گرفته‌اند، ضروری است به چالش‌های موجود در واکسیناسیون این نوزادان پرداخته شود.

از آنجایی که pH خون مادر ۷/۴ و pH خون جنین ۷/۳ است، داروهای بازی با pK_a بالاتر از ۷/۴ در خون جنین بیشتر یونیزه شده و با به دام‌افتادن یون، غلظت دارو در خون جنین بیشتر می‌شود (فصل ۱، یونیزاسیون اسیدها و بازهای ضعیف).

پ) ناقلین جفتی

در طی دهه گذشته، تعداد فزاینده‌ای از ناقلین دارو در جفت شناسایی شده‌اند که دارای تأثیر اساسی در انتقال دارو به جنین هستند. به عنوان مثال، ناقل P- گلیکوپروتئین که توسط ژن *MDR1* کد می‌شود، انواعی از داروها را به گردش خون مادری برمی‌گرداند که عبارتند از داروهای سرطان (وین‌بلاستین، دوکسوروبیسین) و برخی داروهای دیگر. همچنین مهارکننده‌های پروتئاز ویروسی که سوبستراهای P- گلیکوپروتئین هستند، در جنین غلظت اندکی ایجاد می‌کنند که در نتیجه، خطر انتقال عمودی عفونت HIV از مادر به جنین افزایش می‌یابد. گلیبوراید (داروی کاهنده قندخون) سطح پلاسمایی بسیار پایین‌تری در جنین نسبت به مادر دارد. تحقیقات اخیر نشان داده که ناقل‌های BCRP و MRP3 (واقع در حاشیه مسواکی جفت)، گلیبوراید را از گردش خون جنین به خارج می‌رانند. به علاوه، اتصال به پروتئین بالای گلیبوراید در مادر (بالای ۹۸/۸٪) از علل پایین بودن سطح دارو در جنین نسبت به مادر است.

ت) اتصال به پروتئین

درجه اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما (مخصوصاً آلبومین) نیز ممکن است بر سرعت و میزان انتقال آن تأثیر بگذارد. اما اگر ترکیبی محلولیت در چربی زیادی داشته باشد (مثلاً برخی از گازهای هوشبری)، زیاد تحت تأثیر اتصال به پروتئین قرار نمی‌گیرد. انتقال این داروها که محلول در چربی هستند و میزان تعادل کلی آنها، وابسته (و متناسب) با جریان خون جفت است، زیرا داروهایی که حلالیت بالایی در چربی دارند چنان به سرعت از غشاهای جفت گذر می‌نمایند که میزان کل وضعیت تعادلی آنها بستگی به مساوی شدن غلظت داروی آزاد در دو طرف، ندارد. اگر دارویی، محلولیت کم در چربی داشته و یونیزه باشد، انتقال آن آهسته بوده و احتمالاً به واسطه اتصال آن به پروتئین‌های پلاسمای مادر تضعیف خواهد شد. تفاوت در اتصال به پروتئین نیز مهم است: برخی داروها اتصال پروتئینی بیشتری در پلاسمای مادر نسبت به پلاسمای جنین نشان می‌دهند، چرا که پروتئین‌های جنینی میل ترکیبی کم‌تری دارند. این امر در مورد سولفونامیدها، باربیتورات‌ها، فنی‌توئین و مواد بی‌حس‌کننده موضعی نشان داده شده است.

ث) متابولیسم دارو در جفت و جنین

دو مکانیسم به محافظت از جنین در برابر داروهای موجود در گردش خون مادر، کمک می‌کنند: (۱) خود جفت هم به عنوان یک سد نیمه تراوا و هم به عنوان محل متابولیسم برخی از داروهایی که از آن عبور می‌کنند، ایفای نقش می‌کند. چندین نوع متفاوت از واکنش‌های اکسیداسیون آروماتیک (مثلاً هیدروکسیله شدن، N-دآلکیله شدن و دمتیله شدن) در بافت جفتی نشان داده شده است. پنتوباربیتال به این شکل اکسیده می‌شود. برعکس، احتمال دارد که ظرفیت متابولیک جفت منجر به تشکیل متابولیت‌های سمی شود و لذا جفت سمیت را تشدید نماید (مثلاً اتانول، بنزپیرین‌ها). (۲) بدلیل توانایی جفت در تبدیل پردنیزولون به پردنیزون غیرفعال، می‌توان در زنان بارداری که نیاز به درمان باکورتیکواستروئید دارند بدون خطر تماس جنین با یک کورتیکواستروئید فعال از پردنیزولون استفاده کرد. داروهایی که از جفت عبور می‌کنند، از طریق ورید نافی وارد گردش خون جنین می‌شوند، حدود ۶۰-۴۰٪ از جریان

1. Bacillus Calmette- Guérin

خون وریدی نافی وارد کبد جنین می‌شود؛ بقیه آن کبد را بای پس می‌کند و وارد گردش خون عمومی جنین می‌شود. دارویی که وارد کبد می‌شود، ممکن است قبل از ورود به گردش خون جنینی، در آن‌جا تا حدودی متابولیزه شود. به‌علاوه، بخش عظیمی از داروی موجود در شریان نافی (که به جفت باز می‌گردد) ممکن است از طریق جفت، مجدداً به ورید نافی و به درون کبد، شانت شود. باید توجه داشت که متابولیت‌های برخی از داروها ممکن است فعال‌تر از ترکیب اصلی بوده و بر روی جنین تأثیر نامطلوب داشته باشند.

فارماکودینامیک

الف) فعالیت‌های دارویی در مادر

اثرات داروها بر روی بافتهای مربوط به تولید مثل (پستان، رحم، غیره) در زن باردار، گاهی اوقات تحت تأثیر محیط درون‌ریز مربوط به آن مرحله از حاملگی، قرار می‌گیرند. اثرات دارو بر روی سایر بافت‌های مادر (قلب، ریه‌ها، کلیه‌ها، دستگاه عصبی مرکزی و غیره) به واسطه حاملگی تغییر قابل ملاحظه‌ای نمی‌یابد، گرچه ممکن است زمینه فیزیولوژیک (برون ده قلبی، جریان خون کلیوی و غیره) تغییر یافته و مصرف داروهایی را ایجاب نماید که در همان زن، هنگامی که باردار نیست، مورد نیاز نخواهد بود. به عنوان مثال، گلیکوزیدهای قلبی و داروهای دیورتیک ممکن است برای نارسایی قلب (که به علت افزایش کار قلبی ناشی از حاملگی، ایجاد شده) لازم شود یا انسولین برای کنترل گلوکز خون در دیابت ناشی از حاملگی، ضروری گردد.

ب) اثرات درمانی دارو در جنین

درمان‌شناسی جنین شاخه جدیدی از فارماکولوژی حوالی زایمان است. به این مفهوم که دارویی به مصرف زن باردار (در اغلب موارد) برسد که هدف آن دارو، جنین باشد. در حال حاضر، از کورتیکواستروئیدها برای تحریک بلوغ ریه جنین (هنگامی که انتظار تولد زودرس برود) استفاده می‌شود. در صورتی‌که فنوباربیتال به زنان باردار نزدیک زایمان داده شود، می‌تواند موجب القاء آنزیم‌های کبدی مسئول گلوکورونیده کردن بیلی‌روبین در جنین شود و میزان بروز زردی در نوزادان هنگامی که مادران فنوباربیتال مصرف کرده‌اند، نسبت به موارد عدم استفاده از آن، کاهش نشان می‌دهد. پیش از آنکه نوردرمانی به عنوان روش ارجح برای هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم نوزادی پذیرفته شود، فنوباربیتال برای این منظور به کار می‌رفت. اخیراً، پیشنهاد شده که تجویز فنوباربیتال به مادر، خطر خونریزی داخل جمجمه‌ای در شیرخواران زودرس را کاهش می‌دهد. با این حال، مطالعات بزرگ تصادفی شده[1] چنین تأثیری را تأیید نکرده‌اند. همچنین داروهای ضدآریتمی برای درمان آریتمی‌های جنینی به مادران داده شده‌اند. دیگوکسین، فلکائینید، پروکائین‌آمید، وراپامیل و سایر داروهای ضدآریتمی، در موارد مختلف (case series)، مؤثر بوده‌اند (هرچند کارآیی آنها در مطالعات شاهددار، هنوز به اثبات نرسیده است). به طور مشابه، در طی دهه گذشته نشان داده شده که استفاده مادر از زیدوودین انتقال HIV از مادر به جنین را بطور چشمگیری کاهش می‌دهد و استفاده از ترکیب ۳ داروی ضدرتروویروس می‌تواند آلودگی جنینی را تقریباً به‌طور کامل برطرف کند (فصل ۴۹).

پ) فعالیت‌های دارویی که به طور قابل پیش‌بینی در جنین سمی هستند

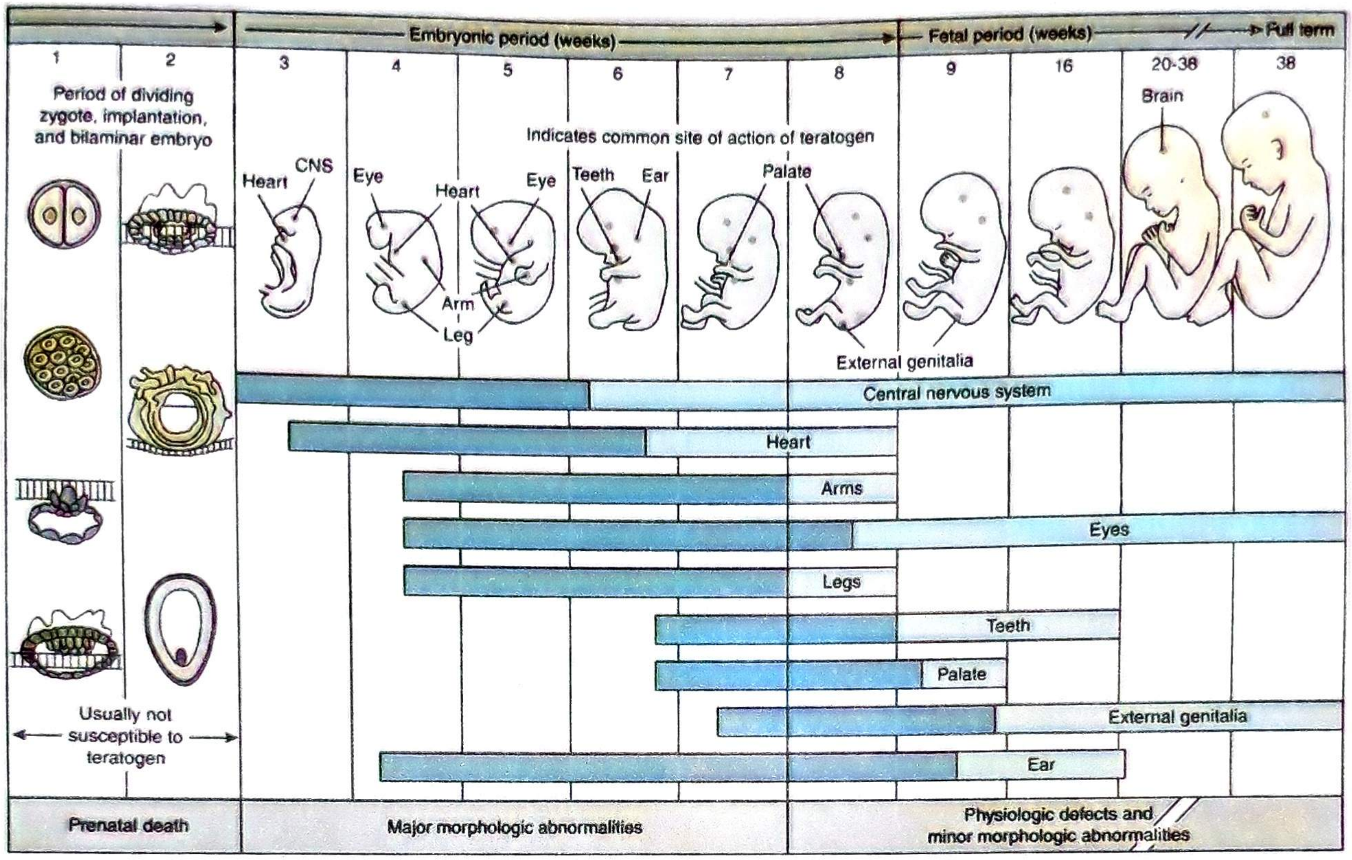
مصرف مزمن اوپیوئیدها توسط مادر، اغلب سبب ایجاد وابستگی در جنین و نوزاد می‌شود. این وابستگی ممکن است پس از وضع حمل به صورت یک سندرم ترک دارو در نوزاد آشکار شود. مصرف مهارکننده‌ی ACE در اواخر بارداری توسط مادر منجر به یک نوع سمیت دارویی در جنین می‌شود که هنوز به خوبی شناخته نشده است. این داروها می‌توانند سبب آسیب قابل توجه و برگشت‌ناپذیر کلیوی شوند و لذا مصرف‌شان در زنان باردار ممنوع است. همچنین عوارض جانبی ممکن است با تأخیر ظاهر شوند، مثلاً در مورد جنین‌های تماس یافته با دی‌اتیل‌استیل بسترول (DES) که در معرض خطر بیشتری از لحاظ آدنوکارسینوم واژن پس از بلوغ قرار دارند.

ت) اثرات تراتوژن دارویی

یک تماس منفرد داخل رحمی با دارویی، می‌تواند بر روی ساختمانهای جنینی در حال نمو سریع در آن مقطع زمانی، تأثیر بگذارد. تالیدومید نمونه‌ای از داروهایی است که می‌تواند تنها پس از تماسی کوتاه، تأثیر عمیقی روی نمو اندامها ایجاد کند. اما این تماس باید در یک زمان بحرانی از نمو اندامها صورت گرفته باشد. خطر ایجاد فوکوملیا[2] ناشی از تالیدومید، در طی هفته چهارم تا هفتم بارداری است، زیرا در طی این مدت است که دست‌ها و پاها ایجاد می‌شوند (شکل ۱- ۵۹).

۱. *مکانیسمهای تراتوژنیک*- مکانیسم‌هایی که داروهای مختلف از طریق آن موجب اثرات تراتوژن می‌شوند، به‌خوبی درک نشده و احتمالاً چندین عامل در آن دخیل هستند. به عنوان مثال، داروها ممکن است تأثیر مستقیم روی بافت‌های مادر و

1. randomized
2. phocomelia



شکل ۱ – ۵۹. طرح نمادین از دوره‌های بحرانی نمو انسان

تأثیرات ثانویه یا غیرمستقیم بر روی بافتهای جنینی داشته باشند. داروها ممکن است با عبور اکسیژن یا مواد مغذی از راه جفت تداخل کنند و لذا بر روی بافتهایی از جنین که سریعترین فعالیت متابولیک را دارند، تأثیرگذارند. در نهایت، داروها ممکن است تأثیرات مستقیم مهمی بر روی فرایندهای تمایز در بافتهای در حال نمو، داشته باشند. به عنوان مثال، ویتامین آ (رتینول) فعالیت‌های مهمی در جهت‌دهی تمایز بافت‌های طبیعی دارا است. چندین آنالوگ ویتامین آ (ایزوترتینوئین، اترتینات)، تراتوژن‌های نیرومندی هستند، حاکی از آن‌که فرایندهای طبیعی تمایز را تغییر می‌دهند. سرانجام، به نظر می‌رسد نقصان یک ماده مهم، در برخی از انواع ناهنجاری‌ها، نقش ایفا می‌کند. به عنوان مثال، به نظر می‌رسد مکمل اسید فولیک در طی دوره بارداری میزان وقوع نقائص لوله عصبی (مثل اسپینا بیفیدا) را کاهش می‌دهد.

تماس مداوم با یک تراتوژن می‌تواند سبب اثرات تجمعی یا تأثیر بر روی اعضاء متعددی شود که در حال طی مراحل گوناگون نمو هستند. نوشیدن مزمن مقادیر زیاد اتانول در طی بارداری، مخصوصاً در سه‌ماهه اول و دوم، ممکن است منجر به اختلال طیف الکل جنینی[1] گردد (فصل ۲۳). در این سندرم، دستگاه عصبی مرکزی، رشد جنین و نمو صورت، ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد.

۲. *تعریف یک ماده تراتوژن*- برای آن‌که یک ماده یا فرایند، تراتوژن محسوب شود، می‌بایست: (۱) منجر به مجموعه‌ای مشخص از ناهنجاری‌ها شود، حاکی از آن‌که جهت برخی از اعضاء هدف انتخابی است؛ (۲) اثرات خود را در مرحله خاصی از نمو جنین اعمال نماید، یعنی در طی دوره زمانی محدود اندام‌زایی[2] اعضاء هدف، شکل ۱– ۵۹) و (۳) میزان وقوع وابسته به دوز را نشان دهد. برخی از داروهای شناخته شده تراتوژن یا واجد سایر عوارض جانبی در بارداری، در جدول ۱– ۵۹ ذکر شده‌اند. اثرات تراتوژن تنها به ناهنجاری‌های شدید محدود نمی‌شوند، بلکه تأخیر در رشد داخل رحمی (مانند مصرف سیگار)، سقط (مانند الکل)، مرده‌زایی (مانند مصرف سیگار) و عقب‌ماندگی عصبی‌شناختی (مانند الکل، والپروئیک اسید) را نیز در بر می‌گیرند. علاوه بر داروهای تراتوژن، گروه وسیعی از پاتوژن‌های عفونی از جمله ویروس‌هایی مثل روبلا، سیتومگالوویروس، هرپس و اخیراً، ویروس زیکا هم می‌توانند باعث اثرات تراتوژن شوند. به‌طور مشابهی، مواد شیمیایی متعددی مثل

1. fetal alcohol spectrum disorder

2. organogenesis

فلزات سنگین (از جمله جیوه و سرب) و عوامل محیطی (مثل رادیاسیون و هیپرترمی) می‌توانند به جنین آسیب برسانند. در نظر گرفتن این عوامل غیردارویی به عنوان تشخیص افتراقی عوارض نامطلوب جنینی ناشی از داروها از اهمیت برخوردار است. سیستم FDA برای پتانسیل تراتوژن بودن (جدول ۲- ۵۹) به‌طور گسترده‌ای مورد استناد قرار گرفته است. این سیستم تلاشی برای کمّی کردن خطر تراتوژن بودن از A (بی‌خطر) تا X (خطر قطعی تراتوژن بودن برای انسان) بوده است. اشکالاتی نیز به این جدول وارد شده است (غیردقیق و غیرقابل استفاده). به عنوان نمونه، در مورد برخی داروها که برچسب X دریافت کرده‌اند، شواهد وسیعی دال بر بی‌خطر بودن‌شان برای انسان در دسترس است (مثل داروهای ضد بارداری خوراکی). در رابطه با دیازپام و دیگر بنزودیازپین‌ها که برچسب D دریافت کرده‌اند، شواهدی برای خطر در جنین انسان موجود نیست. به تازگی FDA سیستم خود را از درجه‌بندی A، B، C به جملات روایی تغییر داده که خلاصه‌ای از اطلاعات مبتنی بر شواهد پیرامون خطر هر دارو در دوران جنینی هستند.

۳. مشاوره با زنان پیرامون خطر تراتوژنیک- پس از فاجعه تالیدومید، تصور همگان بر این امر استوار گردید که کلیه داروها تراتوژن هستند، اما در حقیقت تنها کمتر از ۳۰ دارو به عنوان تراتوژن شناخته شده و صدها مورد دیگر برای جنین کاملاً ایمن هستند. از آن‌جایی که نیمی از بارداری‌ها در آمریکای شمالی بدون برنامه‌ریزی هستند و به دلیل اضطراب بیش از حد زنان باردار، هر ساله چندین هزار زن به مشاوره درباره تماس جنین با داروها، ترکیبات شیمیایی و اشعه نیاز دارند. تأثیر مشاوره مناسب در جلوگیری از سقطهای غیر ضروری به اثبات رسیده است. پزشکانی که قصد ارائه چنین مشاوره‌هایی به زنان باردار را دارند، بایستی اطلاعات به روز و بر اساس شواهد مستدل داشته باشند و به این زنان تفهیم کنند که خطر تراتوژنیک پایه در بارداری (یعنی خطر بروز یک ناهنجاری نوزادی در غیاب هر تماس تراتوژن شناخته‌شده) در حدود ۳٪ است. همچنین پرداختن به خطرات مادری-جنینی شرایط درمان نشده (در صورتی‌که دارو مصرف نشود) نیز اهمیت اساسی دارد. مطالعات اخیر ناتوانی‌های جدی را در زنانی نشان داده‌اند که در طی بارداری درمان مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین (SSRI) جهت افسردگی را قطع نموده‌اند.

دارودرمانی در شیرخواران و کودکان

فرایندهای فیزیولوژیک که بر روی متغیرهای فارماکوکینتیک در شیرخوار تأثیر می‌گذارند، در سال اول زندگی، مخصوصاً چند ماه اول آن، تغییر قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کنند. بنابراین، در این گروه سنی، می‌بایست توجه خاصی به فارماکوکینتیک معطوف شود. اختلافات فارماکودینامیک بین کودکان و سایر بیماران، به طور مفصل مورد بررسی قرار نگرفته و احتمالاً این تفاوت‌ها در بافتهای هدف خاصی که حین تولد یا بلافاصله پس از آن بلوغ می‌یابند (مثلاً مجرای شریانی)، از اهمیت برخوردارند.

جذب دارو

جذب دارو در شیرخواران و کودکان از همان اصول عمومی در بزرگسالان پیروی می‌کند. عوامل منحصربه‌فرد مؤثر بر جذب دارو عبارتند از جریان خونی در محل تجویز که بسته به وضعیت فیزیولوژیک شیرخوار یا کودک تعیین می‌شود، و در مورد داروهای خوراکی، عملکرد دستگاه گوارش که سریعاً در طی چند روز اول پس از تولد تغییر می‌یابد. سن پس از تولد نیز بر روی تنظیم جذب دارو اثر می‌گذارد.

الف) جریان خون در محل تجویز دارو

در نوزادان همانند بزرگسالان، جذب پس از تزریق داخل عضلانی یا زیرجلدی، عمدتاً بستگی به میزان جریان خون در عضله یا بافت زیر جلدی تحت تزریق، خواهد داشت. وضعیت‌های فیزیولوژیک که ممکن است جریان خون به این نواحی را کاهش دهند، عبارتند از شوک قلبی عروقی، تنگی عروق ناشی از مصرف داروهای مقلد سمپاتیک و نارسایی قلبی. با این حال، شیرخواران زودرس بیمار که نیاز به تزریق داخل عضله دارند، ممکن است حجم عضله خیلی کمی داشته باشند. کم‌بودن خون‌رسانی محیطی در این نواحی، این امر را بغرنج‌تر می‌نماید. در چنین مواردی، جذب نامنظم می‌شود و پیش‌بینی آن مشکل است، زیرا دارو ممکن است در عضله باقی بماند و آهسته‌تر از حد انتظار جذب شود. اگر خون‌رسانی ناگهان بهبود یابد، احتمال دارد افزایش ناگهانی و غیرقابل پیش‌بینی در میزان داروی وارد شونده به گردش خون روی داده و سبب ایجاد غلظت‌های زیاد و بالقوه سمی از دارو شود. نمونه‌هایی از داروهای مخصوصاً خطرناک در چنین موقعیت‌هایی، عبارتند از گلیکوزیدهای قلبی، آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزید و داروهای ضد تشنج.

ب) عملکرد دستگاه گوارش

به مدت کوتاهی پس از تولد، تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیک قابل ملاحظه‌ای در دستگاه گوارش نوزاد ایجاد می‌شوند. در شیرخواران کاملاً رسیده (Full-term) ترشح اسید معده به مدت کوتاهی پس از تولد آغاز می‌شود و طی چند ساعت به تدریج افزایش می‌یابد. در شیرخواران زودرس، ترشح اسید معده آهسته‌تر روی داده و بیشترین غلظت در روز چهارم زندگی ظاهر می‌شود.

جدول ۱-۵۹. داروهایی با تراتوژیسیته با سایر عوارض جانبی عمده بر روی جنین

دارو	زمان بارداری	اثر
مهارکننده‌های ACE	تمامی بارداری، به ویژه سه ماهه دوم و سوم	آسیب کلیوی، هیپوکالواری
آمینوپترین	سه ماهه اول	ناهنجاری‌های آشکار متعدد
آمفتامین‌ها	تمامی بارداری	الگوهای نموی غیرطبیعی مشکوک، کاهش کارآیی در مدرسه
آندروژن‌ها	سه ماهه دوم و سوم	بروز صفات مردانه در جنین مؤنث
ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای	سه ماهه سوم	چند مورد علایم سندرم ترک دارو در نوزاد با مصرف کلومیپرامین، دزیپرامین و ایمی‌پرامین گزارش شده است.
باربیتورات‌ها	تمامی بارداری	مصرف مزمن موجب وابستگی نوزاد می‌شود.
بوسولفان	تمامی بارداری	ناهنجاری‌های مادرزادی مختلف؛ کمبود وزن به هنگام تولد
کاربامازپین	سه ماهه اول	نقایص لوله عصبی
کلرپروپامید	تمامی بارداری	هیپوگلیسمی علامت‌دار و طولانی در نوزاد
کلومیپرامین	سه ماهه سوم	لتارژی، هیپوتونی، سیانوز و هیپوترمی نوزاد
کوکائین	تمامی بارداری	افزایش خطر سقط خودبه‌خودی، جدا شدن زودرس جفت و زایمان زودرس؛ انفارکتوس مغزی نوزاد، اختلالات نموی و کاهش کارآیی در مدرسه
سیکلوفسفامید	سه ماهه اول	ناهنجاری‌های مادرزادی مختلف
سیتارابین	سه ماهه اول و دوم	ناهنجاری‌های مادرزادی مختلف
دیازپام	تمامی بارداری	مصرف مزمن موجب وابستگی نوزاد می‌شود
دی‌اتیل‌استیل‌بسترول	تمامی بارداری	آدنوز واژنی، آدنوکارسینوم سلول شفاف واژنی
اتانول	تمامی بارداری	خطر اختلال طیف الکلی در جنین
اترتینات	تمامی بارداری	خطر بالای ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد
هروئین	تمامی بارداری	مصرف مزمن موجب سندرم ترک مصرف نوزادی[1] می‌شود.
یدید	تمامی بارداری	گواتر مادرزادی، هیپوتیروئیدی
ایزوترتینوئین	تمامی بارداری	خطر بسیار بالای ناهنجاری‌های CNS، صورت، گوش و سایر ناهنجاری‌ها
لیتیم	سه ماهه اول و سوم	ناهنجاری ابشتین، سمیت نوزادی بعد از تماس در سه ماهه‌ی سوم
متادون	تمامی بارداری	مصرف مزمن موجب سندرم ترک مصرف نوزادی می‌شود
متوترکسات	سه ماهه اول	ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد
متیل تیواوراسیل	تمامی بارداری	هیپوتیروئیدی
حلال‌های آلی	سه ماهه اول	ناهنجاری‌های متعدد
میزوپروستول	سه ماهه اول	توالی موبیوس
پنی‌سیلامین	سه ماهه اول	از بین رفتن قوام پوست (Cutis laxa)، سایر ناهنجاری‌های مادرزادی
میکوفنولات موفتیل	سه ماهه اول	مالفورماسیون عمده صورت، اندام‌ها، و سایر اعضا
فن سیکلیدین	تمامی بارداری	معاینه عصبی غیرطبیعی، رفلکس مکیدن و تغذیه ضعیف
فنی توئین	تمامی بارداری	سندرم هیدانتوئین جنینی
پروپیل تیواوراسیل	تمامی بارداری	گواتر مادرزادی

1. neonatal abstinence syndrome

جدول ۱-۵۹. داروهایی با تراتوژیسیته یا سایر عوارض جانبی عمده بر روی جنین

دارو	زمان بارداری	اثر
مهارکننده‌های بازجذب سروتونین	سه ماهه سوم	سندرم ترک مصرف نوزادی، فشارخون بالای پایدار شریان ریوی نوزاد
مصرف سیگار (اجزای دود سیگار)	تمامی بارداری	محدودیت رشد داخل رحمی؛ نارس بودن؛ سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار؛ مشکلات حوالی زایمان
تاموکسیفن	تمامی بارداری	افزایش خطر سقط خودبه‌خودی یا آسیب جنینی
تتراسیکلین	تمامی بارداری	تغییر رنگ و نقایص دندانی و رشد استخوانی معیوب
تالیدومید	سه ماهه اول	فوکوملیا (کوتاهی یا عدم تشکیل استخوان‌های بلند اندام‌ها) و بسیاری ناهنجاری‌های داخلی
تری‌متادیون	تمامی بارداری	ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد
توپیرامات	سه ماهه اول	شکاف دهانی
اسید والپروئیک	تمامی بارداری	نقایص لوله عصبی، مالفورماسیون‌های قلبی و اندام، تأخیر تکاملی، احتمالاً اوتیسم
وارفارین	سه ماهه اول	پل‌بینی هیپوپلاستیک، کندرودیسپلازی منقوط
	سه ماهه دوم	ناهنجاری‌های CNS
	سه ماهه سوم	خطر خونریزی؛ مصرف آن باید ۱ ماه قبل از وضع حمل قطع شود.

جدول ۲-۵۹. گروه‌بندی خطر تراتوژن داروها توسط FDA[1]

گروه	توصیف
A	مطالعات شاهددار در خانم‌ها نتوانسته خطری را برای جنین در سه ماهه نخست نشان دهد (وشواهدی از خطر در سه ماهه‌های بعدی بارداری وجود ندارد) و احتمال آسیب جنین بعید است.
B	مطالعات تولیدمثل بر روی حیوانات، خطری را برای جنین نشان نداده، امّا هیچ مطالعه شاهدداری در زنان باردار انجام نشده است؛ یا مطالعات تولیدمثل بر روی حیوانات، یک عارضه جانبی (غیر از کاهش باروری) نشان داده که در مطالعات شاهددار در سه ماهه نخست در زنان تأیید نشده (و شواهدی از خطر در سه ماهه‌های بعدی بارداری وجود ندارد).
C	یا مطالعات در حیوانات عوارض جانبی را در جنین نشان داده‌اند (تراتوژن یا کشندهٔ رویان یا دیگر موارد) و یا هیچ مطالعه شاهدداری در زنان انجام نشده یا مطالعات در زنان و حیوانات در دسترس نیست. دارو تنها در مواردی باید تجویز شود که فوائد بالقوه آن، از خطر بالقوه برای جنین بیشتر باشد.
D	شواهد مطمئنی به نفع خطر برای جنین انسان در دسترس است، امّا فواید دارو برای زنان باردار، علی‌رغم خطر برای جنین، ممکن است قابل قبول باشد (به عنوان نمونه، اگر دارو در یک وضعیت تهدیدکننده حیات لازم باشد یا برای یک بیماری خطرناک به کار رود که داروهای کم‌خطرتر نمی‌توانند استفاده شوند و یا نتوانند مؤثر باشند).
X	مطالعات در حیوانات یا انسان، ناهنجاری‌های جنینی را ثابت کرده یا شواهدی از خطرات برای جنین انسان براساس آزمایشات انسانی در دسترس است و یا هر دو، و خطرات استفاده از دارو در زنان باردار، آشکارا بیش از هر نوع فایده است. مصرف دارو در زنانی که باردار هستند یا ممکن است باردار شوند، ممنوع است.

۱: از سال ۲۰۱۴ این سیستم دچار تغییراتی شده است: به این صورت که عناوین A و B و C حذف شده و به جای آنها برای هر دارو توضیحات روایی ساختارمند و اختصاصی جایگزین شده است.

زمان تخلیه معده، در روز اول (یا همین حدود) بعد از زایمان طولانی می‌گردد (به ۶ یا ۸ ساعت می‌رسد). بنابراین داروهایی که عمدتاً در معده جذب می‌شوند، ممکن است کاملتر از حد پیش‌بینی شده، جذب گردند. در مورد داروهایی که از روده باریک جذب می‌شوند، تأثیر درمانی ممکن است با تأخیر صورت بگیرد. حرکات دودی در نوزاد نامنظم بوده و ممکن است آهسته انجام شود. بنابراین، مقادیر داروی جذب شده در روده باریک ممکن است غیر قابل پیش‌بینی باشد؛ در صورتی که حرکات دودی کند باشند، ممکن است مقدار داروی بیش از حد معمول جذب شود و این امر می‌تواند منجر به مسمومیت احتمالی ناشی از یک دوز در واقع استاندارد، شود. جدول ۳- ۵۹، داده‌های مربوط به فراهم زیستی داروهای گوناگون مصرف شده به صورت خوراکی را در نوزادان (در مقایسه با کودکان بزرگتر و بزرگسالان) خلاصه می‌نماید. افزایش حرکات دودی، مثلاً به دلیل اسهال، میزان جذب را کاهش می‌دهد، زیرا مدت زمان تماس با سطح جذبی روده، کاهش می‌یابد.

فعالیت آنزیم‌های گوارشی، در نوزاد نسبت به بزرگسال، کمتر است. فعالیت‌های آلفا- آمیلاز و سایر آنزیم‌های لوزالمعده در دوازدهه، در شیرخواران تا سن ۴ ماهگی کم است. همچنین نوزادان غلظت‌های کمی از اسیدهای صفراوی و لیپاز دارند که ممکن است جذب داروهای محلول در چربی را کاهش دهد.

توزیع دارو

همگام با تغییر اجزای تشکیل‌دهنده بدن در طی نمو، حجم توزیع داروها نیز تغییر پیدا می‌کند. درصد بیشتری از وزن بدن نوزاد، نسبت به بزرگسالان، از آب تشکیل یافته است (۷۵- ۷۰٪ در برابر ۶۰- ۵۰٪). همچنین تفاوتهایی ممکن است بین نوزاد کاملاً رسیده (۷۰٪ وزن بدن به صورت آب) و نوزاد زودرس (۸۵٪ وزن بدن به صورت آب) مشاهده شود. به همین نحو، آب خارج سلولی در نوزاد، ۴۰٪ از وزن بدن است (در مقایسه با میزان ۲۰٪ در بزرگسالان). اکثر نوزادان در ۴۸- ۲۴ ساعت اول زندگی، دفع ادرار فراوان خواهند داشت. از آنجایی که بسیاری از داروها در سرتاسر فضای آب خارج سلولی انتشار می‌یابند، اندازه (حجم) کمپارتمان آب خارج سلولی ممکن است در تعیین غلظت دارو در محل گیرنده‌ها، مهم باشد. این امر مخصوصاً در مورد داروهای محلول در آب (مثل آمینوگلیکوزیدها) مهم بوده و در مورد داروهای محلول در چربی، اهمیت کمتری دارد.

نوزادان زودرس، چربی بسیار کمتری نسبت به نوزادان کاملاً رسیده، دارند. کل چربی بدن در نوزادان زودرس حدود ۱٪ از وزن کل بدن است (در مقایسه با ۱۵٪ در نوزادان کاملاً رسیده). بنابراین، اعضایی که معمولاً غلظت‌های زیادی از داروهای محلول در چربی را، در بزرگسالان و کودکان بزرگتر، جمع‌آوری می‌کنند،

جدول ۳-۵۹. مقایسه جذب (فراهم زیستی) خوراکی داروهای مختلف در نوزادان، نسبت به کودکان بزرگتر و بزرگسالان.

دارو	جذب خوراکی
استامینوفن	کاهش
آمپی‌سیلین	افزایش
دیازپام	طبیعی
دیگوکسین	طبیعی
پنی‌سیلین G	افزایش
فنوباربیتال	کاهش
فنی توئین	کاهش
سولفونامیدها	طبیعی

ممکن است مقادیر کمتری از این داروها را در نوزادان زودرس نگهداری کنند.

دیگر عامل مهم تعیین‌کننده توزیع دارو، اتصال آن به پروتئین‌های پلاسما است. آلبومین، پروتئین پلاسمایی واجد بیشترین ظرفیت اتصال است. به طور کلی، اتصال به پروتئین داروها، در نوزادان کاهش می‌یابد. این امر در مورد داروهای بی‌حس‌کننده موضعی، دیازپام، فنی‌توئین، آمپی‌سیلین و فنوباربیتال مشاهده شده است. بنابراین، غلظت شکل آزاد (غیر متصل) دارو در پلاسما در آغاز افزایش می‌یابد. چون داروی آزاد، تأثیر فارماکولوژیک را اعمال می‌کند، این امر می‌تواند منجر به سمیت یا تأثیر دارویی بیشتری، با وجود طبیعی یا حتی کمتر بودن غلظت پلاسمایی کل دارو (متصل به اضافه غیر متصل) شود. مصرف یک دوز درمانی از یک دارو مثل دیازپام، در یک بیمار را در نظر بگیرید. غلظت دارویی کل در پلاسما، ۳۰۰ میکروگرم در لیتر است. اگر ۹۸٪ از دارو در یک کودک بزرگتر یا یک بزرگسال، متصل به پروتئین باشد، آن‌گاه غلظت داروی آزاد، ۶ میکروگرم در لیتر است؛ فرض کنید که این غلظت از داروی آزاد، بدون ایجاد مسمومیت، تأثیر مطلوب را در بیمار ایجاد می‌کند. اما اگر این دارو به یک شیرخوار زودرس با دوز تنظیم شده از لحاظ وزن بدن داده شده و موجب غلظت دارویی کل ۳۰۰ میکروگرم در لیتر شود (و اتصال به پروتئین فقط ۹۰٪ باشد) آنگاه غلظت داروی آزاد، ۳۰ میکروگرم در لیتر (پنج برابر بیشتر) خواهد بود. اگرچه غلظت آزاد بیشتر، می‌تواند منجر به دفع سریع‌تر شود (فصل ۳)، این غلظت ممکن است در آغاز کاملاً سمی باشد.

برخی داروها برای اتصال به آلبومین، با بیلی‌روبین رقابت می‌کنند؛ داروهای تجویز شده به یک نوزاد دچار زردی می‌تواند بیلی‌روبین را از آلبومین جدا کند. به علت نفوذپذیری بیشتر سد خونی- مغزی در نوزادان، مقادیر فراوانی از بیلی‌روبین می‌تواند وارد

مغز شود و کرنیکتروس[1] ایجاد کند. این امر در عمل، هنگام تجویز آنتی‌بیوتیک‌های سولفونامیدی به نوزادان زودرس جهت پیشگیری از سپسیس مشاهده شد. برعکس، هنگامی که بیلی‌روبین سرم به علل فیزیولوژیک یا به علت عدم سازگاری گروه‌های خونی افزایش می‌یابد، بیلی‌روبین می‌تواند دارو را از آلبومین جدا سازد و غلظت آزاد دارو را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش دهد. این امر ممکن است بدون تغییر غلظت کل دارو روی دهد و منجر به تأثیر درمانی بیشتر یا سمیت در غلظت‌های طبیعی شود. نشان داده شده که این مسأله در مورد فنی‌توئین روی می‌دهد.

متابولیسم دارو

متابولیسم اکثر داروها در کبد روی می‌دهد (فصل ۴). فعالیت‌های متابولیزه کننده دارو مربوط به اکسیدازهای با اعمال مختلف وابسته به خانواده بزرگ سیتوکروم P450 و آنزیم‌های کونژوگه کننده، در اوایل دوره نوزادی نسبت به سالهای بعدی عمر به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر است (۷۰- ۵۰٪ مقادیر بزرگسالان). زمانی از نمو که در آن فعالیت آنزیمی به سطح دوران بزرگسالی می‌رسد، به سیستم آنزیمی خاص مورد نظر، بستگی دارد. تشکیل گلوکورونید بین سالهای سوم و چهارم از عمر، به مقادیر بزرگسال (بر حسب کیلوگرم وزن بدن) می‌رسد. به علت کمتر بودن توانایی نوزاد در متابولیزه کردن داروها، بسیاری از داروها در این میزان، کلیرانس آهسته و نیمه‌عمر دفعی طولانی دارند. اگر دوزها و برنامه مصرف دارو به طور متناسب تغییر داده نشوند، این نارسی نوزاد را در معرض تأثیرات نامطلوب ناشی از داروهای متابولیزه شونده در کبد، قرار می‌دهد. جدول ۴- ۵۹ نشان می‌دهد که چگونه نیمه‌عمرهای دفعی دارو در نوزادان و بزرگسالان، می‌تواند تفاوت داشته و چگونه نیمه‌عمر فنوباربیتال و فنی‌توئین، با افزایش سن نوزاد، کاهش می‌یابند. فرایند تکامل می‌بایست هنگام مصرف داروها در این گروه سنی در نظر گرفته شود، مخصوصاً اگر قرار باشد دارو یا داروها برای دوره طولانی مصرف شوند.

مطلب دیگری که در مورد نوزادان باید در نظر گرفته شود، مصرف داروهایی (مثل فنوباربیتال) توسط مادر است که می‌تواند موجب تکامل زودرس آنزیم‌های کبدی جنین شود. در این موارد، توانایی متابولیزه کردن برخی داروها توسط نوزاد، بیش از حد انتظار خواهد بود و ممکن است هنگام تجویز دوز معمول نوزادان، تأثیر درمانی و غلظت پلاسمایی کمتری از دارو مشاهده شود. در دوران نوپایی (۱۲ تا ۳۶ ماهگی)، سرعت متابولیسم بسیاری از داروها از سرعت دوران بزرگسالی بیشتر است و لذا دوز بیشتری بر حسب کیلوگرم (نسبت به سال‌های بعدی زندگی) لازم است.

دفع دارو

میزان پالایش گلومرولی در نوزادان نسبت به شیرخواران بزرگتر، کودکان یا بزرگسالان، بسیار کمتر است و این محدودیت در طی چند روز اول زندگی وجود دارد. میزان پالایش گلومرولی نوزادان محاسبه شده براساس سطح بدن، تنها ۴۰- ۳۰٪ میزان بزرگسالان است. میزان پالایش گلومرولی در نوزادان به دنیا آمده پیش از هفته ۳۴ رشد داخل رحمی، حتی از این هم کمتر است. عملکرد در طی هفته اول زندگی، تا حد زیادی بهتر می‌شود. در پایان هفته اول، میزان پالایش گلومرولی و جریان خون کلیه‌ها، ۵۰٪ نسبت به روز اول افزایش دارند. در پایان هفته سوم، پالایش گلومرولی ۶۰-۵۰٪ میزان بزرگسالان است و پس از ۱۲-۶ ماهگی به مقادیر بزرگسالان می‌رسد (برحسب واحد سطح بدن). متعاقباً طی دوران نوپایی میزان پالایش گلومرولی از مقادیر بزرگسالی بیشتر شده و اغلب منجر به لزوم استفاده از مقادیر مصرف بیشتر از بزرگسالان (به ازای هر کیلوگرم) می‌شود که قبلاً در مورد سرعت متابولیسم دارو شرح داده شد. بنابراین، داروهایی که جهت دفع، وابسته به عملکرد کلیوی می‌باشند، در هفته‌های اول عمر خیلی آهسته از بدن دفع می‌گردند.

به عنوان مثال، پنی‌سیلین‌ها در نوزادان زودرس با سرعت ۱۷٪ بزرگسالان، بر اساس سطح قابل مقایسه از بدن و با سرعت ۳۴٪ بزرگسالان، هنگام تصحیح از لحاظ وزن بدن، دفع می‌شوند. دوز آمپی‌سیلین برای یک نوزاد با سن کمتر از ۷ روز، ۱۰۰mg/kg-۵۰ در روز است که در دو دوز به فاصله ۱۲ ساعت داده می‌شود؛ دوز مربوطه برای یک نوزاد با سن بیش از ۷ روز، ۲۰۰mg/kg-۱۰۰ در روز در سه دوز به فواصل ۸ ساعت است. کاهش سرعت دفع کلیوی در نوزاد، در مورد آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزید نیز مشاهده شده است (کانامایسین، جنتامایسین، نئومایسین، استرپتومایسین). دوز جنتامایسین برای یک نوزاد با سن کمتر از ۷ روز، ۵mg/kg در روز، در دو دوز به فاصله ۱۲ ساعت است. دوز مربوطه در نوزاد با سن بیش از ۷ روز، عبارت است از ۷/۵mg/kg در روز، در سه دوز به فواصل ۸ ساعت. کل کلیرانس بدن از دیگوکسین، مستقیماً وابسته به کافی بودن عملکرد کلیوی بوده و هنگام کاهش پالایش گلومرولی، تجمع دیگوکسین می‌تواند روی دهد. چون عملکرد کلیوی در یک شیرخوار بیمار ممکن است در طی هفته‌ها و ماههای اول زندگی با سرعت پیش‌بینی شده بهبود پیدا نکند، تنظیم مناسب دوز و برنامه مصرف می‌تواند بسیار مشکل باشد. در این موقعیت، تنظیم دوز براساس غلظت‌های پلاسمایی

1. Kernicterus

جدول ۴-۵۹. نیمه عمر دفعی داروهای مختلف در نوزادان و بزرگسالان

دارو	سن نوزاد	نیمه عمر در نوزاد (ساعت)	نیمه عمر در بزرگسال (ساعت)
استامینوفن		۲/۲-۵	۰/۹-۲/۲
دیازپام		۱۰۰-۲۵	۴۰-۵۰
دیگوکسین		۶۰-۷۰	۳۰-۶۰
فنوباربیتال	۰-۵ روز	۲۰۰	۶۴-۱۴۰
	۵-۱۵ روز	۱۰۰	
	۱-۳۰ ماه	۵۰	
فنی توئین	۰-۲ روز	۸۰	۱۲-۱۸
	۳-۱۴ روز	۱۸	
	۱۴-۵۰روز	۶	
سالیسیلات		۴/۵-۱۱	۱۰-۱۵
تئوفیلین	نوزاد	۱۳-۲۶	۵-۱۰
	کودک	۳-۴	

دارو که در فواصلی در سرتاسر طول دوره درمان تعیین می‌گردد، بهترین روش است.

با این که به طور طبیعی تمرکز عمده بر روی نوزادان است، یادآوری این نکته مهم است که کودکان نوپا ممکن است دارای نیمه عمرهای حذفی دارویی *کوتاه‌تر* از کودکان بزرگتر و بزرگسالان باشند که احتمالاً ناشی از *افزایش* حذف کلیوی و متابولیسم است. به عنوان مثال، دوز دیگوکسین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در نوپاها بسیار بیشتر از بزرگسالان است. مکانیسم این تغییرات وابسته به نمو هنوز به خوبی شناخته نشده است.

ویژگیهای فارماکودینامیک خاص در نوزادان

استفاده مناسب از داروها، نجات نوزادان دچار ناهنجاریهای شدید را که در غیر این صورت ظرف چند روز یا چند هفته پس از تولد فوت می‌کردند، امکان‌پذیر نموده است. به عنوان مثال، مصرف ایندومتاسین (فصل ۳۵) موجب بسته شدن سریع مجرای شریانی باز مانده می‌شود که در غیر این صورت مستلزم انسداد به وسیله‌ی جراحی در یک شیرخوار با قلب طبیعی می‌بود. از سوی دیگر، انفوزیون پروستاگلاندین E_1 موجب می‌شود که مجرای شریانی باز بماند که این امر در یک شیرخوار دچار جابجایی عروق بزرگ یا ترالوژی فالوت، می‌تواند زندگی‌بخش محسوب شود (فصل ۱۸). یک تأثیر غیر منتظره از چنین انفوزیون پروستاگلاندین E_1، اخیراً شرح داده شده است. این دارو در ۶ نوزاد از ۷۴ شیرخواری که آن را مصرف نمودند، موجب هیپرپلازی انتروم گردید که تظاهر بالینی آن انسداد خروجی معده بود. به نظر می رسد که این پدیده، وابسته به دوز است. همچنین نوزادان نسبت به اثرات تضعیف‌کنندگی مرکزی اوپیوئیدها از کودکان بزرگ‌تر و بزرگسالان حساس‌ترند و لذا احتیاط کامل در هنگام تماس آنها با برخی مواد مخدر (از جمله کدئین) از راه شیر مادر ضروری است.

هنگام تولد، ممکن است عملکرد انتقال‌دهنده‌های دارو بسیار پایین باشد؛ به عنوان مثال می‌توان به گلیکوپروتئین-P که مورفین را از سد خونی- مغزی به گردش خون عمومی باز می‌گرداند اشاره کرد. فعالیت سطح پایین گلیکوپروتئین-P در زمان تولد ممکن است توجیه‌کننده‌ی حساسیت بالای نوزادان به اثرات تضعیف‌کنندگی مورفین در سیستم عصبی مرکزی (نسبت به کودکان بزرگ‌تر) باشد.

اشکال مصرفی داروها در کودکان و پذیرش[1] آنها

فرمی که دارو به‌صورت آن ساخته می‌شود و نحوه دادن دارو توسط والدین به فرزند، دوز واقعی مصرف‌شده را تعیین می‌کند. بسیاری از داروهایی که برای کودکان تهیه می‌شود، به شکل الگزیر یا سوسپانسیون هستند. **الگزیرها** محلول‌های الکلی هستند که مولکول‌های دارو در آن حل شده و به طور یکنواخت پراکنده شده‌اند، تکان دادن لازم نیست و اولین دوز و آخرین دوز بطری می‌بایست حاوی مقادیر معادل دارو باشد، مگر آن‌که مقداری از حامل تبخیر شده باشد. **سوسپانسیون‌ها** حاوی ذرات حل نشده دارو هستند که می‌بایست با تکان دادن در سرتاسر مایع حامل انتشار داده شوند. اگر در هر مرتبه مصرف، عمل تکان دادن به طور کامل انجام نشود، ممکن است دوزهای اول مصرف شده از بطری نسبت به دوزهای آخر حاوی مقادیر داروی کمتری بوده، در نتیجه در اوایل دوره درمان غلظت پلاسمایی یا تأثیر دارویی کمتر از حد انتظار ایجاد شود. بر عکس، در اواخر دوره درمان، زمانی که انتظار آن نمی‌رود، مسمومیت ایجاد شود. این توزیع غیر متناسب، یک علت احتمالی عدم کارایی یا مسمومیت در کودکان مصرف‌کننده سوسپانسیون فنی‌توئین است. بنابراین ضروری است که پزشک نسخه‌کننده، شکلی را که دارو در آن داده می‌شود، بشناسد و آموزش صحیح را به شخص داروساز و بیمار یا والدین او، گوشزد نماید.

پذیرش دارو و رعایت صحیح نکات مصرف، ممکن است در طب کودکان مشکل‌تر از بقیه باشد، زیرا نه تنها کوشش آگاهانه

1. adherence

والدین جهت رعایت دستورات را در بر می‌گیرد، مسایل عملی مثل اشتباهات اندازه‌گیری، سرریز شدن و بیرون ریختن از دهان توسط کودک را نیز شامل می‌شود. به عنوان مثال، حجم‌های اندازه‌گیری شده «قاشق چایخوری» از ۲/۵ تا ۷/۸ میلی‌لیتر تغییر داشته است و والدین می‌بایست قاشق مدرج طبی یا سرنگ، از داروخانه دریافت نمایند. این وسایل، دقت اندازه‌گیری دوز را بهبود می‌بخشند و مصرف دارو به کودکان را آسان می‌کنند.

هنگام ارزیابی میزان پذیرش و رعایت مصرف صحیح، غالباً مفید است که پرسیده شود پس از آن‌که کودک نیمی از آن‌چه به او داده شده را از دهان بیرون ریخته، تلاش جهت دادن دوز دیگری صورت پذیرفته است یا خیر. ممکن است والدین نتوانند همیشه با اطمینان میزان مصرف دوز واقعی کودک را اعلام کنند. به والدین باید گفته شود که آیا شیرخوارشان را برای مصرف دوز هر ۶ ساعت، در روز یا شب، بیدار کنند یا خیر. این مطلب باید مورد بحث قرار گرفته و روشن شود، به طوری که هیچ نکته مبهمی در مورد اعمالی که والدین باید انجام بدهند یا ندهند، وجود نداشته باشد. عدم پذیرش و رعایت مصرف صحیح، به طور شایع هنگام تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان اوتیت میانی یا عفونت‌های مجاری ادراری، وقتی که کودک با مصرف ۵-۴ روز دارو احساس سلامتی کرد، صورت می‌پذیرد. والدین ممکن است احساس کنند که دلیلی برای ادامه مصرف دارو وجود ندارد، حتی با وجودی که به مدت ۱۰ یا ۱۴ روز تجویز شده بوده است. می‌بایست توقع این موقعیت شایع را داشت و از پیش به والدین گفته شود چرا ادامه درمان به مدت تجویز شده مهم است، حتی اگر به نظر برسد که کودک "بهبود یافته است."

بایستی شکل دارو و برنامه مصرف تا آن‌جا که ممکن باشد، عملی و آسان انتخاب شود؛ هر چه تجویز و طرز مصرف دارو آسانتر بوده و اجرای برنامه مصرف ساده‌تر باشد، احتمال آن‌که به نحو صحیح مصرف شود، بیشتر خواهد بود.

به کودکان بایستی در محدودهٔ توانایی درک و همکاری، مسئولیتی نسبت به مراقبت از سلامت خود و مصرف دارو، محول گردد. این مسأله باید با الفاظ مناسب، هم با کودک و هم با والدین مورد بحث قرار گیرد؛ عوارض جانبی احتمالی و تداخلات اثر دارویی با داروهای بدون نیاز به نسخه یا غذاها نیز بایستی یادآوری شوند. هر زمان که دارویی تأثیر درمانی مربوطه را ایجاد نمی‌کند، احتمال عدم مصرف صحیح را بایستی در نظر داشت. شواهد ساده‌ای وجود دارد که در چنین موارد، ممکن است گزارش‌های والدین یا کودکان آشکارا نادرست باشد. اندازه‌گیری تصادفی غلظت‌های سرمی و شمارش قرصها ممکن است به روشن شدن عدم رعایت مصرف صحیح دارو، کمک کند. استفاده از ظرف‌های کامپیوتری حاوی قرص که هر بار باز شدن در ظرف را ثبت می‌نمایند، در ارزیابی پذیرش دارو، بسیار مؤثر نشان داده شده است.

از آنجایی که دوز بسیاری از داروها در طب اطفال به جای آن‌که از روی لیست خوانده شود، محاسبه می‌شود (مثلاً بر اساس وزن)، اشتباهاتی در تعیین مقدار مصرف ممکن است به واسطه عدم محاسبه صحیح، روی دهد. نوعاً اشتباهاتی به میزان ۱۰ برابر، به واسطه عدم دقت در اعشار، گزارش شده‌اند. به عنوان مثال، در مورد دیگوکسین، اگر به جای دوز موردنظر ۰/۱ میلی‌لیتر (حاوی ۵ میکروگرم)، از ۱ میلی‌لیتر (که باز هم حجم اندکی است) استفاده شود، مسمومیت مرگبار می‌تواند روی دهد. روش‌های مختلفی برای جلوگیری از چنین خطاهای بالقوه کشنده ایجاد شده است. برای داروهایی که فاصله درمانی باریکی دارند (مثل دیگوکسین، انسولین و پتاسیم) چک کردن مجدد و مستقل محاسبات دوز و حجم به‌طور گسترده انجام می‌شود. یک قانون خوب جهت پرهیز از چنین اشتباهات اعشاری، استفاده از یک ' ۰ ' راهنما علاوه به علامت اعشار به هنگام سروکار داشتن با دوزهای کمتر از `۱` و اجتناب از گذاشتن صفر بعد از علامت اعشار است (فصل ۶۵ را ملاحظه کنید).

مصرف دارو در دورهٔ شیردهی

علی‌رغم این حقیقت که اغلب داروها کمتر از میزانی در شیر ترشح می‌شوند که برای سلامت نوزاد اثر نامطلوبی داشته باشند، هزاران زنی که دارو مصرف می‌کنند به علت سوءتفاهم از این خطر به کودکان خود شیر نمی‌دهند. متأسفانه، پزشکان در این سوء برداشت نقش دارند. به یاد داشتن این مسأله مهم است که تغذیه با شیر خشک با ناخوشی و مرگ و میر بالاتر شیرخوار در تمام گروه‌های اقتصادی- اجتماعی همراه است.

اکثر داروهای مصرف‌شده توسط زنان شیرده، در شیر مادر قابل شناسایی هستند. خوشبختانه معمولاً غلظت ایجاد شده از دارو در شیر مادر، کم است (جدول ۵-۵۹). بنابراین، مقدار کل دارو که شیرخوار در یک روز دریافت خواهد نمود، نسبت به آن‌چه که `دوز درمانی` محسوب می‌شود کمتر خواهد بود. اگر مادر شیرده می‌بایست دارو را مصرف کند و دارو نسبتاً بی‌خطر باشد، مطلوب این است که دارو را ۶۰-۳۰ دقیقه پس از شیر دادن و ۴-۳ ساعت قبل از وعده بعدی شیردادن، مصرف کند. در برخی موارد این عمل زمانی برای پاکسازی داروها از خون مادر فراهم نموده و غلظت‌های ایجاد شده در شیر مادر، نسبتاً کم خواهد بود. اکثر آنتی‌بیوتیک‌هایی که توسط مادران شیرده مصرف می‌شوند، در شیر مادر قابل ردیابی هستند. غلظت تتراسیکلین در شیر مادر حدود ۷۰٪ غلظت سرم مادر بوده، و خطر تغییر رنگ دایمی دندانها در شیرخوار را به همراه

جدول ۵-۵۹. داروهای شایع مورد استفاده طی شیردهی و اثرات احتمالی آنها بر روی شیرخواری که با شیر مادر تغذیه می‌شود.

دارو	تأثیر روی شیرخوار	ملاحظات
آمیودارون	زیاد	مقادیر زیاد در شیر؛ پیگیری عملکرد تیروئید در کودک
آمپی‌سیلین	حداقل	هیچ تأثیر نامطلوب قابل ملاحظه‌ای ندارد. احتمال وقوع اسهال یا حساسیت آلرژیک
آسپیرین	حداقل	مصرف گاه به گاه بی‌خطر است.
کافئین	حداقل	مصرف کافئین به میزان متوسط، بی‌خطر است. غلظت آن در شیر مادر کم است.
کلرال هیدرات	زیاد	اگر هنگام اوج غلظت آن در شیر مادر، شیرخوار تغذیه شود، می‌تواند موجب خواب-آلودگی شود.
کلرامفنیکل	زیاد	غلظت‌های ایجاد شده کمتر از آن است که موجب سندرم کودک خاکستری (gray baby s.) شود. احتمال سرکوب مغز استخوان وجود دارد؛ توصیه می‌شود که حین شیردهی از کلرامفنیکل استفاده نشود.
کلروتیازید	حداقل	هیچ تأثیر نامطلوب گزارش نشده است.
کلرپرومازین	حداقل	بی‌اهمیت به نظر می‌رسد.
کدئین	متغیر، وابسته به پلی مورفیسم ژنتیکی	در اغلب موارد بی‌خطر است. سمیت در نوزاد وقتی مادر متابولیزه‌کننده فوق سریع 2D6 باشد (تولید مقادیر بالای قابل توجه مورفین از کدئین) گزارش شده است.
دی کومارول	حداقل	هیچ عوارض جانبی نامطلوبی گزارش نشده؛ ممکن است تصمیم به پیگیری زمان پروترومبین شیرخوار گرفته شود.
دیگوکسین	حداقل	مقادیر غیرقابل ملاحظه‌ای وارد شیر مادر می‌شود.
اتانول	متوسط	مصرف متوسط آن توسط مادر احتمال کمی دارد که آثاری بر شیرخوار داشته باشد. مقادیر زیاد مصرف شده توسط مادر می‌تواند موجب بروز اثرات الکل در شیرخوار شود.
هروئین	زیاد	وارد شیر مادر می‌شود و می‌تواند وابستگی نوزاد به مواد مخدر را طولانی کند.
ید (رادیواکتیو)	زیاد	به مقادیر کافی جهت سرکوب تیروئید در شیرخوار، وارد شیر مادر می‌شود.
ایزونیازید (INH)	حداقل	غلظت در شیر معادل غلظت پلاسمایی مادر است. احتمال بروز کمبود پیریدوکسین در شیرخوار وجود دارد.
کانامایسین	حداقل	هیچ اثرات نامطلوبی گزارش نشده است.
لیتیم	متغیر	در برخی موارد، غلظت بالای دارو در شیر وجود دارد، اما نه در سایر موارد.
متادون	زیاد	(هروئین را نگاه کنید) تحت نظارت دقیق پزشک، شیردهی توسط مادر را می‌توان ادامه داد. در شیرخوار، نشانه‌های ترک اوپیوئید، در صورت عدم ادامه مصرف متادون یا توقف ناگهانی شیردهی مادر ممکن است بروز نماید.
داروهای خوراکی پیشگیری از بارداری	حداقل	با دوزهای بالا، می‌تواند شیردهی را مهار کند.
پنی‌سیلین	حداقل	غلظت‌های خیلی کم در شیر مادر
فنوباربیتال	متوسط	دوزهای خواب‌آور می‌تواند موجب آرام‌بخشی در شیرخوار شود.
فنی توئین	متوسط	مقادیر واردشونده به شیر مادر برای ایجاد تأثیرات نامطلوب در شیرخوار، کافی نیست.
پردنیزون	متوسط	دوزهای کم مصرفی مادر (۵ میلی‌گرم در روز) احتمالاً بی‌خطر است. دوزهای ۲ یا چند برابر مقادیر فیزیولوژیک (بیش از ۱۵ میلی‌گرم در روز) احتمالاً نمی‌بایست مصرف شود.
پروپرانولول	حداقل	مقادیر خیلی کمی وارد شیر مادر می‌شود.
پروپیل تیواوراسیل	متغیر	ندرتاً می‌تواند عملکرد تیروئید را در شیرخوار سرکوب کند.

جدول ۵-۵۹. داروهای شایع مورد استفاده طی شیردهی و اثرات احتمالی آنها بر روی شیرخواری که با شیر مادر تغذیه می‌شود.

دارو	تأثیر روی شیرخوار	ملاحظات
نوکلئیدهای رادیواکتیو	کودک را در تماس با اشعه رادیواکتیو قرار خواهند داد.	نسبت به پاک شدن سیستم مادر از اشعه رادیواکتیو اطمینان حاصل کنید.
اسپیرونولاکتون	حداقل	مقادیر خیلی کم وارد شیر مادر می‌شود.
تتراسیکلین	متوسط	احتمال تغییررنگ دایمی دندان‌های در حال نمو در شیرخواران وجود دارد. در طی شیردهی از مصرف دارو باید اجتناب شود.
تئوفیلین	متوسط	می‌تواند به مقادیر متوسط وارد شیر مادر شود، اما احتمال ایجاد تأثیرات قابل ملاحظه وجود ندارد.
تیروکسین	حداقل	هیچ تأثیرات نامطلوبی در دوزهای درمانی ایجاد نمی‌شود.
تولبوتامید	حداقل	غلظت‌های کمی در شیر مادر ایجاد می‌شود.
وارفارین	حداقل	مقادیر بسیار کمی در شیر مادر یافت می‌شود.

دارد. ایزونیازید سریعاً بین خون مادر و شیر مادر به تعادل می‌رسد، غلظت‌های ایجاد شده در شیر مادر به اندازه کافی زیاد می‌باشد که نشانه‌های کمبود پیریدوکسین را در شیرخوار ایجاد کند (اگر به مادر مکمل پیریدوکسین تجویز نشده باشد).

اکثر داروهای آرام‌بخش و خواب آور، به غلظت‌های کافی در شیر مادر جهت ایجاد تأثیر فارماکولوژیک در برخی شیرخواران می‌رسند. مصرف باربیتوراتها در مقادیر خواب‌آور توسط مادر، می‌تواند سبب حالت لتارژی، آرام‌بخشی و ضعیف شدن رفلکس‌های مکیدن در شیرخوار شود. کلرال هیدرات می‌تواند موجب آرام‌بخشی شود، اگر شیرخوار در زمان حداکثر غلظت آن در شیر تغذیه شده باشد. دیازپام می‌تواند تأثیر آرام‌بخشی بر روی شیرخوار داشته باشد، اما مهمتر از همه، نیمه‌عمر طولانی آن می‌تواند منجر به تجمع قابل ملاحظه دارو گردد.

اوپیوئیدها مثل هروئین، متادون و مورفین در مقادیر بالقوه کافی برای طولانی کردن حالت وابستگی نوزاد به مواد مخدر وارد شیر می‌شوند (اگر دارو توسط مادر به طور مزمن در طی بارداری مصرف شده باشد). اگر شرایط تحت کنترل باشد و رابطه خوبی بین مادر و پزشک برقرار شده باشد، مادر می‌تواند شیرخوار را از شیر خود تغذیه نموده، همزمان متادون مصرف نماید. مادر نباید مصرف دارو را ناگهان قطع نماید؛ شیرخوار را می‌توان به تدریج، همگام با کاهش تدریجی مصرف متادون توسط مادر، از تماس با دارو خارج نمود. شیرخوار را بایستی از لحاظ علایم ترک مواد مخدر زیر نظر گرفت. اگرچه کدئین بی‌خطر تلقی می‌شد، یک مورد مرگ نوزاد بر اثر سمیت اوپیوئید نشان داده که مادر یک متابولیزه کننده فوق سریع سوبستراهای سیتوکروم 2D6 بوده و مقدار زیادی مرفین تولید کرده است. لذا پلی‌مورفیسم در متابولیسم داروها توسط مادر، بر میزان ایمنی و مواجهه‌ی نوزاد مؤثر است. یک مطالعه مورد-شاهدی نشان داد که این وضعیت نادر نیست. FDA درباره رعایت احتیاط کامل در هنگام مصرف مسکن‌های حاوی کدئین به مادران شیرده هشدار داده است. یک مطالعه جدیدتر نیز نشان داده است که سطوح P- گلیکوپروتئین موجود در سد خونی- مغزی در هنگام تولد پایین‌تر است و در مقایسه با دوره شیرخوارگی و کودکی، در این زمان مورفین بیشتری قادر به نفوذ به داخل مغز می‌باشد. این یافته می‌تواند توضیح‌دهنده بروز آرام‌بخشی در نوزادان تغذیه‌شده از شیر مادر باشد حتی وقتی‌که هیچ تنوع ژنتیکی در CYP2D6 وجود ندارد.

گزارش نشده است که مصرف مقادیر حداقلی الکل توسط مادر موجب آسیب به شیرخواران تغذیه‌کننده از شیر مادر شده باشد؛ اما مصرف مقادیر بیش از اندازه الکل می‌تواند موجب تأثیرات الکل در شیرخوار شود. غلظت نیکوتین موجود در شیر مادران سیگاری، کم است و تأثیراتی در شیرخوار ایجاد نمی‌کند. مقادیر بسیار کمی از کافئین در شیر مادرانی که قهوه می‌نوشند، ترشح می‌شود.

لیتیم با غلظت معادل آن در سرم مادر، به شیر مادر وارد می‌شود. کلیرانس این دارو تقریباً به‌طور کامل وابسته به دفع کلیوی است و زنانی که لیتیم مصرف می‌کنند ممکن است شیرخوار را در معرض مقادیر نسبتاً زیادی از این دارو قرار دهند.

مواد رادیواکتیو مثل آلبومین یدینه با ^{125}I و رادیویوداین (ید رادیواکتیو) می‌توانند موجب مهار تیروئید در شیرخواران شده و ممکن است خطر سرطان تیروئید را متعاقباً به ده برابر افزایش دهند. تغذیه با شیر مادر پس از مصرف دوزهای زیاد ممنوع بوده و

می‌بایست پس از دوزهای کوچک، به مدت چند روز تا چند هفته، به تعویق انداخته شود. همین‌طور، از تغذیه با شیر مادر در مادران تحت شیمی درمانی سرطان یا تحت درمان با داروهای سیتوتوکسیک یا تعدیل‌کننده‌ی ایمنی جهت بیماری‌های کلاژن مثل لوپوس اریتماتو و یا پس از پیوند عضو، می‌بایست اجتناب شود.

تعیین دوز دارو در کودکان

به علت تفاوت‌های موجود در فارماکوکینتیک شیرخواران و کودکان، تقلیل دوز بزرگسالان بر اساس تناسب ساده، ممکن است جهت تعیین یک دوز ایمن و مؤثر در کودک، کافی نباشد. قابل اعتمادترین اطلاعات مربوط به دوز کودکان، معمولاً همان است که سازنده در بسته‌بندی دارو درج کرده است. با این حال، چنین اطلاعاتی در اغلب فراورده‌های دارویی (حتی هنگامی که مطالعات انتشار یافته‌ای در این زمینه وجود دارد) در دسترس نیستند که این منعکس‌کننده تردید کارخانه سازنده برای استفاده از دارو در کودکان است. اخیراً، FDA انگیزه بیشتری را برای سازندگان به وجود آورده است تا فراورده‌های نوین خویش را در شیرخواران و کودکان بیازمایند. با این حال، اغلب داروها با فرمولاسیونهای رایج (مثلاً *مرجع رومیزی پزشک*) هنوز به طور اختصاصی برای کودکان تأیید نشده‌اند. این امر تا حدی ناشی از فقدان علاقه مالی سازندگان برای ارزیابی دارو جهت استفاده در بازار اطفال است.

اغلب داروهای تأیید شده جهت مصرف در کودکان، مقادیر مصرف توصیه شده‌ی اطفال را دارا هستند که معمولاً به صورت میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم یا هر پوند بیان می‌شوند. اگر چنین اطلاعات روشنی در مورد یک محصول مشخص، موجود نیست، می‌توان با استفاده از چندین روش بر اساس سن، وزن یا سطح بدن به طور تقریبی عمل نمود. این قواعد دقیق نیستند و چنان‌چه شرکت سازنده دوز کودکان را توصیه نموده باشد، نباید مورد استفاده قرار گیرند. هنگامی‌که دوزهای کودکان محاسبه می‌شوند (چه از طریق یکی از روش‌هایی که در زیر آورده شده و چه دوز پیشنهادی سازنده)، دوز کودکان هرگز نباید از دوز بزرگسالان تجاوز نماید. با اپیدمی فعلی چاقی اطفال، نگاه تازه و دقیقی به دوز داروهای اطفال مورد نیاز است. مطالعات در بزرگسالان نشان داده که تعیین دوز بر پایه هر کیلوگرم وزن بدن می‌تواند باعث دریافت بیش از حد دارو شود، چرا که داروها در افراد چاق بر پایه وزن بدون چربی بدن (Lean Body Mass) منتشر می‌شوند.

سطح بدن، سن، و وزن

محاسبه دوز بر اساس سن یا وزن (ذیل را ملاحظه کنید) محافظه‌کارانه بوده و غالباً ارزیابی کمتر از دوز مورد نیاز صورت می‌گیرد. دوزهای تعیین‌شده بر اساس سطح بدن (جدول ۶-۵۹)؛ احتمال بیشتری دارد کافی خواهند بود.

سن (قاعده Young):

$$\text{دوز} = \text{دوز بزرگسال} \times \frac{\text{سن (سال)}}{\text{سن} + 12}$$

وزن (قاعده Clark تا حدودی دقیق‌تر است):

$$\text{دوز} = \text{دوز بزرگسال} \times \frac{\text{وزن (کیلوگرم)}}{70}$$

یا

$$\text{دوز} = \text{دوز بزرگسالان} \times \frac{\text{وزن (پوند)}}{150}$$

علی‌رغم این تقریب‌ها، تنها می‌توان به وسیله انجام مطالعات لازم در اطفال، به دوز ایمن و مؤثر برای هر گروه سنی و شرایط مفرض دست یافت.

منابع

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 10th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2015.

de Wildt SN et al: Ontogeny of midazolam glucuronidation in preterm infants. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:165.

Gavin PJ, Yogev R: The role of protease inhibitor therapy in children with HIV infection. Paediatr Drugs 2002;4:581.

Hansten PD, Horn JR: *Drug Interactions, Analysis and Management*. Facts & Comparisons. [Quarterly.]

International Liaison Committee on Resuscitation: The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: pediatric basic and advanced life support. Pediatrics 2006;117:e955.

Iqbal MM, Sohhan T, Mahmud SZ: The effects of lithium, valproic acid, and carbamazepine during pregnancy and lactation. J Toxicol Clin Toxicol 2001;39:381.

Ito S: Drug therapy for breast feeding women. N Engl J Med 2000;343:118.

Kearns GL et al: Developmental pharmacology—drug disposition, action and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003;349:1157.

Koren G: *Medication Safety during Pregnancy and Breastfeeding: A Clinician's Guide*, 4th ed. McGraw-Hill, 2006.

Koren G, Nordeng H: Antidepressant use during pregnancy: The benefit-risk ratio. Am J Obstet Gynecol 2012;207:157.

Koren G, Pastuszak A: Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counseling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester. Teratology 1990;41:657.

Koren G, Pastuszak A, Ito E: Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998; 338:1128.

Koren G et al: Sex differences in the pharmacokinetics and bioequivalence of the delayed-release combination of doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride: Implications for pharmacotherapy in pregnancy. J Clin Pharmacol 2013;53:1268.

Madadi P et al: Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: A case control study. Clin Pharmacol Ther 2009;85:31.

Namouz-Haddad S, Koren G: Fetal pharmacotherapy 2: Fetal arrhythmia. J Obstet Gynaecol Can 2013;35:1023.

Pauwels S, Allegaert K: Therapeutic drug monitoring in neonates. Arch Dis Child 2016;101:377.

Peled N et al: Gastric-outlet obstruction induced by prostaglandin therapy in neonates. N Engl J Med 1992;327:505.

SickKids Drug Handbook and Formulary 2015/2016. The Hospital for Sick Children, Toronto.

Tetelbaum M et al: Back to basics: Understanding drugs in children: Pharmacokinetic maturation. Pediatr Rev 2005;26:321.

Van Lingen RA et al: The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. Clin Perinatol 2002;29:511.

فصل

۶۰

جنبه‌های خاص فارماکولوژی سالمندان

Bertram G. Katzung. MD, PhD

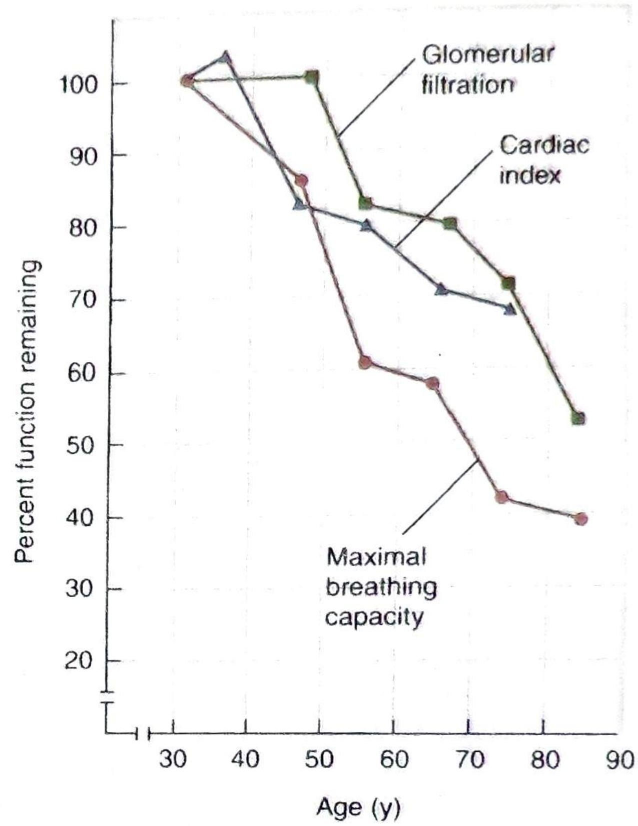
مطالعهٔ موردی

یک مرد ۷۷ ساله با اصرار همسر خود به پزشک مراجعه کرده است. بیمار از ۱۸ سال پیش به افزایش متوسط فشارخون دچار شده، اما تمایلی به مصرف داروهای خود ندارد. بیمار اظهار می‌کند که هیچ مشکلی ندارد، اما همسر او معتقد است که بیمار به تازگی بسیار فراموشکار شده و خواندن روزنامه و تماشای تلویزیون را متوقف کرده است. در معاینه ذهنی مختصر، بیمار نسبت به نام خود و مکان هشیار است، اما نمی‌تواند به ماه یا سال جاری اشاره کند. بیمار نمی‌تواند نام سه فرزند بالغ خود و سه کلمه تصادفی (درخت، پرچم، صندلی) را پس از ۲ دقیقه به یاد آورد. بیمار کاتاراکت ندارد، اما مطالب روزنامه را بدون یک عدسی قوی نمی‌تواند بخواند. چرا بیمار داروهای ضد فشارخون بالای خود را مصرف نمی‌کند؟ چه اقدامات درمانی برای بیماری آلزایمر در دسترس هستند؟ کدام درمان برای دژنرسانس ماکولا مناسب است؟

جامعه غالباً هر فرد با بیش از ۶۵ سال سن را به عنوان سالمند طبقه‌بندی می‌کند، اما اکثر صاحب‌نظران محدودهٔ «طب سالمندان Geriatric» را افراد با بیش از ۷۵ سال سن در نظر می‌گیرند. با این وجود، این میزان نیز یک تعریف قراردادی است. به علاوه، سن تقویمی تنها یکی از شاخص های تغییرات دخیل در دارودرمانی بزرگسالان مسن است. علاوه بر بیماری‌های مزمن دوران بزرگسالی، میزان بروز بسیاری از اختلالات در سالمندان افزایش می‌یابد، از جمله بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون، و دمانس عروقی، سکته مغزی؛ اختلال بینایی (به‌ویژه کاتاراکت و دژنرسانس ماکولا)؛ آترواسکلروز، بیماری عروقی محیطی و کرونری قلب، و نارسایی قلبی؛ دیابت؛ آرتریت، استئوپوروز و شکستگی ها؛ سرطان و بی‌اختیاری. در نتیجه، نیاز به تجویز دارو در این گروه سنی زیاد است. هم‌چنین، با روند رو به رشد طول متوسط زندگی (که در برخی کشورها از ۸۰ سال فراتر رفته است)، این نیاز به شدت افزایش خواهد یافت.

اگر تمامی عوامل دخیل را در نظر بگیریم، سن قوی‌ترین عامل خطر برای بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های استحاله‌ای عصبی[1] و بیشتر انواع سرطان است. تحقیقات در مورد اساس مولکولی پیرشدن سؤال های کمی را پاسخ داده و سؤالات بسیاری را ایجاد کرده است. مدت‌هاست می‌دانیم محدودیت کالری به تنهایی می‌تواند طول عمر جانوران، شامل پستانداران را افزایش دهد. شواهدی مبنی بر سالم‌تر ماندن موش‌هایی که از لحاظ دریافت کالری محدود شده بودند برای مدت طولانی‌تر وجود دارد. نشان داده شده که داروهایی که محدودیت دریافت کالری را تقلید می‌کنند طول عمر نماتود *سینورابتیدیس الگانس* و گونه‌های دیگر از جمله موش را افزایش می‌دهند. ***متفورمین*** و ***راپامایسین*** به تنهایی طول عمر را افزایش می‌دهند و وقتی با هم داده شوند اثر هم‌افزایی دارند. سیرتوئین‌ها (دسته ای از آنزیم‌های دِاستیله‌کننده پروتئین درون‌زاد) ممکن است با طول عمر در برخی گونه‌ها ارتباط داشته باشند، ولی فعال‌کننده‌های برخی سیرتوئین‌ها (مثل رسوراترول[2]) طول عمر را در موش افزایش نداده‌اند. با فرض این‌که

1. neurodegenerative
2. resveratrol



شکل ۱-۶۰. تأثیر سن روی بعضی واکنش‌های فیزیولوژیک

جدول ۱-۶۰. برخی تغییرات مرتبط با افزایش سن که بر روی فارموکوکینتیک داروها تأثیر می‌گذارد

متغیر	بزرگسالان جوان (۳۰-۲۰ ساله)	بزرگسالان مسن (۸۰-۶۰ ساله)
آب بدن (برحسب ٪ از وزن بدن)	۶۱	۵۳
توده عضلانی بدن (برحسب ٪ از وزن بدن)	۱۹	۱۲
چربی بدن (برحسب ٪ از وزن بدن)	(زنان) ۲۶ تا ۳۳ (مردان) ۱۸ تا ۲۰	۳۸ تا ۴۵ ۳۶ تا ۳۸
آلبومین سرم (گرم بر دسی‌لیتر)	۴/۷	۳/۸
وزن کلیه (برحسب درصد نسبت به فرد جوان)	۱۰۰	۸۰
جریان خون کلیه (برحسب درصد نسبت به فرد جوان)	۱۰۰	۵۵ تا ۶۰

جایگزین‌های بی‌خطرتری نسبت به متفورمین و راپامایسین می‌توانند پیدا شوند، آیا هر فرد بالای ۴۰ یا ۶۰ سال باید چنین داروهایی را مصرف کند؟ عده‌ی کمی بیان خواهند داشت به شرطی افزایش سال‌های زندگی (طول عمر) خوب است که با افزایش تعداد سال‌های زندگی سالم (طول سلامتی) همراه باشد. تحقیقات بحث‌انگیزی پیشنهاد می‌کند که متغیرهایی مانند طول تلومر در کروموزوم‌ها ممکن است بتواند طول عمر احتمالی را پیش‌بینی کند و نیز پروتئین‌های موجود در خون حیوانات جوان می‌تواند حیوانات مسن‌تر را "جوان کند"[1]؛ اما این مطالعات هیچ راهنمایی جهت درمان کنونی بیماری‌ها در بیماران مسن‌تر فراهم نمی‌کنند.

با افزایش سن، در اکثر افراد تغییرات مهمی در نحوه پاسخ به برخی از داروها ایجاد می‌شود. برای سایر داروها، تغییرات وابسته به سن (به ویژه در «سالخوردگان سالم») ناچیز است. در نتیجهٔ افزایش میزان بروز بیماری با بالا رفتن سن و نیز گرایش به نسخه نمودن اقلام دارویی زیاد برای بیماران خانه‌های سالمندان، الگوی مصرف دارو نیز تغییر می‌یابد.

تغییرات عمومی در زندگی افراد مسن، تأثیرات قابل ملاحظه‌ای بر نحوه مصرف داروها می‌گذارد. در میان این تغییرات، افزایش میزان بروز بیماری‌های متعدد به صورت هم‌زمان، مشکلات تغذیه‌ای، کاهش منابع مالی و در برخی بیماران، عدم رعایت مصرف صحیح دارو به واسطه مجموعه‌ای از دلایل، در نتیجه افزایش سن مشاهده می‌شود. بنابراین پزشک باید از تغییرات پاسخ‌های فارماکولوژیک که ممکن است در افراد سالمند روی دهد، آگاه باشد و بداند که چگونه با این تغییرات برخورد کند. و در آخر، افراد مسن وابسته، گاهی از نظر فیزیکی یا مالی مورد سوءاستفادهٔ مراقبین خود در منزل یا خانه سالمندان قرار می‌گیرند و پزشک باید سوءاستفاده را به عنوان دلیلی برای عدم مصرف صحیح داروها، کبودی‌ها، دهیدراسیون و سایر موربیدیتی‌های فرد مسن مورد بررسی قرار دهد.

تغییرات فارماکولوژیک در ارتباط با پیری

در کل جامعه، اندازه‌گیری‌های انجام‌شده از ظرفیت عملکردی اکثر دستگاه‌های مهم بدن، شروع یک نزول را در اوایل بزرگسالی و ادامه آن را در سرتاسر طول عمر، نشان می‌دهند. همان‌طور که در

1. rejuvenate

شکل ۱-۶۰ نشان داده شده، هیچ «تاحیه کفه‌ای در دوره میانسالی» وجود ندارد، مگر یک کاهش خطی که دیرتر از ۴۵ سال شروع نمی‌گردد. اما این اطلاعات منعکس‌کننده میزان متوسط بوده و در هر شخص بالاتر از یک سن معین صدق نمی‌نماید؛ حدوداً یک سوم افراد سالم، هیچ کاهش مرتبط با سن، مثلاً در میزان کلیرانس کراتینین تا ۷۵ سالگی ندارند. برخی از این تغییرات موجب تغییر فارماکوکینتیک می‌شوند. برای فارماکولوژیست و پزشک، مهمترین آنها، کاهش عملکرد کلیوی است. سایر تغییرات و بیماری‌های همزمان ممکن است خصوصیات فارماکودینامیک برخی داروها را در برخی بیماران تغییر دهند.

تغییرات فارماکوکینتیک

الف) جذب

شواهد کمی وجود دارد که تغییر مهمی در جذب دارو با افزایش سن، ایجاد شود. اما حالات مرتبط با افزایش سن ممکن است سرعت جذب برخی داروها را تغییر دهد. چنین حالاتی عبارتند از تغییر عادات تغذیه‌ای، مصرف بیشتر داروهای بدون نسخه (مثلا آنتی‌اسیدها، ملین‌ها) و تغییرات در تخلیه معده که غالباً در افراد مسن (به خصوص دیابتی‌های مسن) کندتر است.

ب) توزیع

افراد مسن در مقایسه با افراد جوان، توده عضلانی بدن (lean body mass) کاهش یافته، آب بدن تقلیل یافته و چربی افزایش‌یافته برحسب درصد وزن بدن دارند. برخی از این تغییرات در جدول ۱-۶۰ نشان داده شده‌اند. معمولاً کاهشی در میزان آلبومین سرم که به بسیاری از داروها مخصوصاً اسیدهای ضعیف متصل می‌شود، وجود دارد. ممکن است همراه با آن، *افزایش اوروسوموکوئید* (α- اسید گلیکوپروتئین) سرم وجود داشته باشد، پروتئینی که به بسیاری از داروهای قلیایی متصل می‌شود. بنابراین، نسبت داروی متصل‌شده به داروی آزاد ممکن است تغییر قابل ملاحظه‌ای بکند. همان‌طور که در فصل ۳ شرح داده شد، این تغییرات ممکن است دوز بارگذاری مناسب یک دارو را عوض کنند. با این حال، از آنجا که کلیرانس و اثرات داروها مربوط به غلظت داروی آزاد هستند، تأثیرات پایدار رژیم دوز نگهدارنده، تحت تأثیر این عوامل (به تنهایی) نخواهند بود. برای مثال، دوز بارگذاری دیگوکسین در یک فرد مسن مبتلا به نارسایی قلب باید تقلیل داده شود (اگر بالاجبار تجویز شود)، زیرا حجم ظاهری توزیع کاهش یافته است. دوز نگهدارنده ممکن است به دلیل کاهش کلیرانس دارو، کاهش داده شود.

جدول ۲-۶۰. تأثیرات سن بر روی کلیرانس کبدی بعضی داروها.

کاهش کلیرانس کبدی با افزایش سن	بدون تفاوت در کلیرانس
آلپرازولام	اتانول
پروپرانولول	ایزونیازید
باربیتورات‌ها	لیدوکائین
کینیدین، کینین	لورازپام
کاربنوکسولون	نیترازپام
کلرمتیازول	اکسازپام
تئوفیلین	پرازوسین
کلوبازام	سالیسیلات
تولبونامید	وارفارین
دس‌متیل دیازپام	
دیازپام	
کلردیازپوکساید	
فلورازپام	
ایمی‌پرامین	
میریدین	
نورتریپتیلین	
فنیل بوتازون	

پ) متابولیسم

به نظر نمی‌رسد که ظرفیت متابولیزه شدن توسط کبد، با افزایش سن در مورد همه داروها کاهش یابد. بررسی‌های انجام شده بر روی حیوانات و برخی بررسی‌های بالینی حاکی از آن بوده‌اند که بعضی داروها در افراد مسن آهسته‌تر متابولیزه می‌شوند. برخی از این داروها در جدول ۲-۶۰ ذکر شده‌اند. به نظر می‌رسد که بیشترین تغییرات در واکنشهای مرحله ۱ روی دهند، یعنی آنهایی که توسط سیستم‌های P450 میکروزومی صورت می‌پذیرند؛ تغییرات بسیار کمتری در توانایی کبد جهت انجام واکنش‌های کونژوگه نمودن (مرحله ۲) ایجاد می‌شود (فصل ۴). برخی از این تغییرات ممکن است ناشی از کاهش جریان خون کبدی باشند (جدول ۱-۶۰) که متغیر مهمی در کلیرانس داروهایی است که نسبت برداشت کبدی زیادی دارند. به علاوه، با افزایش سن، توانایی کبد در بهبودی از صدمات (مثلاً ناشی از الکل یا هپاتیت ویروسی) کاهش می‌یابد. بنابراین، سابقه بیماری اخیر کبدی در یک فرد مسن می‌بایست در تعیین دوز داروهایی که عمدتاً توسط کبد پاکسازی می‌شوند، در نظر گرفته شود، حتی اگر به ظاهر پس از آسیب کبدی، بهبودی کامل ایجاد شده باشد. سرانجام سوء-

تغذیه و بیماریهایی که بر عملکرد کبدی تأثیر می‌گذارند، مثل نارسایی قلب، در افراد مسن شایعتر هستند. نارسایی قلب ممکن است توانایی کبد در متابولیزه کردن داروها را به علت کاهش جریان خون کبدی به طور چشمگیری تغییر دهد. به همین نحو، کمبودهای شدید تغذیه‌ای که در افراد مسن بیشتر روی می‌دهند، ممکن است عملکرد کبدی را مختل کنند.

ت) دفع

چون کلیه، عضو اصلی کلیرانس داروها از بدن است، کاهش وابسته به سن ظرفیت عملکرد کلیوی بسیار مهم است. کاهش کلیرانس کراتینین (که معیار معمول برای تخمین میزان فیلتراسیون گلومرولی (e GFR) می‌باشد) در حدود دو سوم جمعیت ایجاد می‌شود. توجه به این نکته مهم است که کاهش مزبور موجب افزایش متناظر در کراتینین سرم نمی‌شود، چرا که همگام با تقلیل توده عضلانی (در نتیجه افزایش سن) تولید کراتینین نیز کمتر می‌شود. بنابراین، کراتینین سرم به تنهایی معیار کافی برای سنجش عملکرد کلیوی نیست. نتیجه عملی این تغییر، طولانی شدن چشمگیر نیمه‌عمر بسیاری از داروها و احتمال تجمع دارو به مقادیر سمی، در صورت عدم کاهش دوز از لحاظ میزان یا برنامه مصرف است. توصیه‌های مربوط به دوز سالمندان، غالباً میزانی را جهت کاهش کلیرانس کلیوی در نظر می‌گیرند. اگر فقط دوز مربوط به دارویی (که کلیرانس کلیوی لازم دارد) در یک جوان بزرگسال مشخص باشد، با استفاده از فرمول **Cockcroft - Gault** می‌توان یک تصحیح تقریبی که از سن ۴۰ سالگی تا ۸۰ سالگی قابل استفاده است، انجام داد:

$$\text{کلیرانس کراتینین تخمینی (mL در دقیقه)} = \frac{(140 - \text{سن}) \times \text{وزن} (kg)}{72 \times \text{کراتینین سرم}\ (mg/dL)}$$

در زنان، حاصل را می‌بایست در ۰/۸۵ ضرب نمود (به علت جرم عضلانی کم‌تر). بایستی بر این نکته تأکید گردد که این فرمول در بهترین حالت، تنها یک تخمین *کلی* است و ممکن است برای یک بیمار خاص کاربرد داشته باشد. اگر بیمار عملکرد کلیوی طبیعی داشته باشد (تا یک‌سوم از بیماران مسن)، دوز تصحیح شده بر اساس این برآورد، خیلی کم خواهد بود- اما اگر پزشک از عملکرد کلیوی یک بیمار غیر مطلع باشد، بهتر است در آغاز از همین دوز کم استفاده کند. محاسبه‌گرهای آنلاین ساده‌ای که از فرمول جدیدتر MDRD (تغییر رژیم خوراکی در بیماری کلیوی) استفاده می‌کنند در دسترس هستند (مثلاً http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr-calculators.shtml).

در صورتی که معیار دقیقی لازم باشد، می‌بایست کلیرانس کراتینین استاندارد ۱۲ یا ۲۴ ساعته، تعیین شود. همان‌طور که در بالا اشاره شده تغییرات تغذیه‌ای، پارامترهای فارماکوکینتیک را تغییر می‌دهند. بیماری که شدیداً دهیدراته باشد (که در بیماران دچار سکته مغزی یا سایر اختلالات حرکتی، چندان ناشایع نیست) ممکن است کاهش چشمگیر اضافه‌ای در میزان کلیرانس کلیوی دارو داشته باشد که با انجام رهیدراسیون کاملاً برگشت‌پذیر خواهد بود.

ریه‌ها در دفع داروهای فرار، مهم هستند. در نتیجه کاهش ظرفیت تنفسی (شکل ۱-۶۰) و افزایش میزان شیوع بیماریهای ریوی فعال در افراد سالمند، استفاده از هوشبری استنشاقی کمتر معمول بوده و داروهای تزریقی در این گروه سنی معمول‌تر هستند (به فصل ۲۵ مراجعه کنید).

تغییرات فارماکودینامیک

مدتها تصور می‌شد که بیماران سالمند نسبت به فعالیت بسیاری از داروها «حساستر» هستند، به این مفهوم که در تعامل فارماکودینامیک داروها با گیرنده‌هایشان، تغییر ایجاد می‌شود. اکنون مشخص شده است که بسیاری از (شاید اکثر) این تغییرات ظاهری، ناشی از تغییر فارماکوکینتیک یا کاهش پاسخ‌های هوموستاتیک هستند. مطالعات بالینی به نفع این فرضیه بوده‌اند که افراد مسن نسبت به برخی از داروهای آرامبخش- خواب آور و ضد دردها، حساس‌تر هستند. به علاوه، اطلاعاتی از مطالعات انجام شده در حیوانات نشان می‌دهد که تغییراتی واقعی در مشخصات و تعداد برخی از گیرنده‌ها به دنبال افزایش سن روی می‌دهند. وسیع‌ترین مطالعات انجام شده، کاهش میزان پاسخ به آگونیست‌های گیرنده‌های بتا آدرنرژیک را نشان داده است. سایر نمونه‌ها در ذیل شرح داده شده‌اند.

ظاهراً مکانیسم‌های مهمی مرتبط با کنترل هوموستاتیک در افراد مسن ضعیف می‌شوند. چون غالباً پاسخ‌های هوموستاتیک، نقش مهمی در پاسخ کلی به دارو دارند، این تغییرات فیزیولوژیک ممکن است نحوه یا شدت پاسخ دارویی را تغییر دهند. در دستگاه قلبی- عروقی، افزایش برون‌ده قلبی لازم جهت فعالیت بدنی خفیف یا متوسط، حداقل تا سن ۷۵ سالگی با موفقیت صورت می‌گیرد (در افراد فاقد بیماری قلبی واضح)، اما این افزایش عمدتاً نتیجه بیشتر شدن حجم ضربه‌ای در افراد مسن است (نه تاکی‌کاردی، که در جوانان روی می‌دهد). متوسط فشارخون با افزایش سن (در اکثر کشورهای غربی) بالا می‌رود، اما میزان بروز *افت فشارخون وضعیتی* علامت‌دار نیز افزایش چشمگیری پیدا می‌کند. به همین دلیل بررسی از نظر افت فشار وضعیتی (کاهش بیشتر از ۲۰ میلی‌متر جیوه در فشارخون سیستولیک در وضعیت ایستاده) در

هر مراجعه اهمیت خاصی دارد. به همین نحو، میزان متوسط قند خون ۲ ساعت پس از صرف غذا، به ازاء هر سال سن بیشتر از ۵۰، حدود ۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش می‌یابد. تنظیم دمای بدن نیز مختل می‌شود و هیپوترمی در افراد سالمند به سختی تحمل می‌گردد.

تغییرات رفتاری و روش زندگی

تغییرات عمده در شرایط زندگی روزمره با فرآیند پیری همراه هستند و بر روی سلامتی تأثیر می‌گذارند. برخی از آنها (مانند فراموش کردن مصرف قرص) نتیجهٔ تغییرات شناختی همراه با پاتولوژی عروقی یا غیره هستند. یکی از مهمترین این تغییرات از دست دادن همسر است. سایر این تغییرات مربوط به فشار اقتصادی مرتبط با کاهش درآمد و احتمالاً افزایش هزینه ناشی از بیماری هستند.

گروه‌های دارویی مهم

داروهای دستگاه عصبی مرکزی

داروهای آرامبخش- خواب‌آور

نیمه‌عمر بسیاری از بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها، بین سنین ۳۰ و ۷۰ سالگی، ۱۵۰-۵۰٪ افزایش می یابد. عمده‌ی این تغییر طی ۶۰ تا ۷۰ سالگی روی می‌دهد. در مورد برخی از بنزودیازپین‌ها، ترکیب مادر و متابولیت‌های آن (تولید شده در کبد)، هر دو از لحاظ فارماکولوژیک فعال هستند (فصل ۲۲). اگر کاهش وابسته به سن در میزان عملکرد کلیوی و بیماری کبدی وجود داشته باشد، هر دو در تقلیل دفع این ترکیبات سهیم هستند. به علاوه، افزایش حجم توزیع در مورد برخی از این داروها گزارش شده است. لورازپام و اکسازپام ممکن است نسبت به بنزودیازپین‌های دیگر کمتر تحت تأثیر این تغییرات قرار گیرند. علاوه بر این عوامل فارماکوکینتیک، عموماً تصور می‌شود که از لحاظ فارماکودینامیک نیز، افراد مسن در حساسیت نسبت به داروهای آرامبخش- خواب‌آور تفاوت بیشتری داشته باشند. از میان سمیت‌های ناشی از این داروها، آتاکسی و سایر وجوه اختلال حرکتی منجر به افزایش بروز زمین خوردن و شکستگی‌ها می‌شوند.

داروهای ضد درد

ضددردهای اوپیوئیدی بر حسب سن، تغییرات گوناگونی در فارماکوکینتیک نشان می‌دهند. اما غالباً افراد سالمند به علت تغییرات عملکرد تنفسی مربوط به سن، نسبت به تأثیرات تنفسی ناشی از این داروها به طور چشمگیری حساستر هستند. لذا این گروه از داروها تا زمان ارزیابی میزان حساسیت یک بیمار خاص، می‌بایست با احتیاط مصرف شوند و از آن پس بیمار باید با دوز مناسب جهت تأثیر کامل دارو تحت درمان قرار گیرد. اوپیوئیدها در سندرم‌های درد مزمن به اندازه درد حاد- مثل درد ناشی از شکستگی، مؤثر نیستند (فصل ۳۱). متأسفانه، مطالعات نشان می‌دهند که مواد اوپیوئید همواره در بیماران نیازمند ضد دردهای قوی جهت بیماریهای دردناک مزمن مثل سرطان، *کمتر از حد لازم مصرف می شوند*. برنامه‌های خوبی جهت مدیریت درد به راحتی در دسترس هستند.

داروهای ضد سایکوز و ضدافسردگی

داروهای ضد سایکوز قدیمی (فنوتیازین‌ها و هالوپریدول) مصرف بسیار وسیعی جهت معالجه مجموعه‌ای از بیماریهای روانپزشکی در افراد سالمند، داشته‌اند (و اغلب بدرستی بکار نرفته‌اند). تردیدی وجود ندارد که این داروها جهت مدیریت اسکیزوفرنی در افراد مسن، مفید هستند و همچنین در درمان علایم همراه با دمانس، دلیریوم، برآشفتگی و ستیزه‌جویی و یک سندرم پارانوئید که در برخی بیماران سالمند ایجاد می‌شود (فصل ۲۹)، مؤثر هستند. اما، در این وضعیت‌های ایجاد شده در سالمندان کاملاً رضایتبخش واقع نمی‌شوند و نباید دوز آنها را با این تصور که کنترل کامل امکان‌پذیر است افزایش داد. شواهدی وجود ندارد که این داروها هیچ تأثیر سودبخشی در دمانس آلزایمر داشته باشند و به صورت نظری می‌توان انتظار داشت که تأثیرات ضد موسکارینی فنوتیازین‌ها، اختلال حافظه و تعقل را تشدید بخشد (ادامه‌ی متن را ملاحظه کنید).

اکثر بهبود ظاهری ایجاد شده در بیماران برآشفته و ستیزه‌جو، ممکن است به سادگی منعکس‌کننده اثرات آرامبخش این داروها باشد. هنگامی که مصرف یک داروی ضد سایکوز آرامبخش مطلوب باشد، فنوتیازینی مثل تیوریدازین مناسب است. اگر بنا باشد که از اثر آرامبخشی اجتناب شود، هالوپریدول یا یک آنتی‌سایکوتیک (آتیپیک) مناسب‌تر است. اما هالوپریدول سمیت خارج هرمی[1] بیشتری دارد و از مصرف آن در افراد با سابقه بیماری خارج هرمی، می‌بایست احتراز شود. فنوتیازین‌ها، مخصوصاً داروهای قدیمی‌تر مثل کلرپرومازین، غالباً به علت اثرات مهارکننده آلفا آدرنرژیک موجب افت فشارخون وضعیتی می شوند. این خاصیت در افراد مسن، قوی‌تر است. دوز را معمولاً می‌بایست به صورت کسری از مقدار مورد استفاده در جوانان، شروع نمود؛ داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل دوم (کلوزاپین، اولانزاپین، کوئتیاپین،

1. extrapyramidal toxicity

ریسپریدون، آریپیپرازول) گرچه اثرات ناخواسته‌ی اتونوم کمتری دارند، به طور قابل توجهی برتر از داروهای معمول قدیمی نیستند. شواهد مبتنی بر فواید اولانزاپین نسبت به سایر داروهای آتیپیک بیشتر است.

غالباً از لیتیم برای درمان مانیا در افراد مسن استفاده می شود. چون دارو از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود، دوز را می‌بایست به طور مناسب تنظیم و سطح خونی را پایش کرد. مصرف همزمان داروهای دیورتیک تیازیدی، کلیرانس لیتیم را کاهش می‌دهد و می‌بایست مصرف آن، همراه با کاهش بیشتر دوز لیتیم و افزایش دفعات اندازه‌گیری غلظت خونی آن باشد.

تصور می‌شود بیماری افسردگی در سالمندان، کمتر از حد واقعی تشخیص داده شده و کمتر از میزان لازم درمان می‌شود. میزان زیاد خودکشی در گروه سنی بیش از ۶۵ (دو برابر میزان متوسط در کشور) این نظریه را حمایت می‌کند. متأسفانه، بی‌تفاوتی-[1]، خلق بدون تغییر[2] و گوشه‌گیری از اجتماع که مربوط به افسردگی ماژور هستند، ممکن است با دمانس ناشی از پیری اشتباه گرفته شوند. شواهد بالینی حاکی از آنند که افراد مسن به اندازه بیماران جوان به داروهای ضد افسردگی (از هر نوع آن) پاسخ می‌دهند، اما نسبت به اثرات ناخواسته‌ی این داروها، حساس‌تر هستند. این عامل همراه با کاهش کلیرانس برخی از این داروها، اهمیت تعیین دقیق دوز و توجه دقیق به پایش اثرات سمی را روشن می‌کند. برخی صاحب‌نظران مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین (SSRI) را به ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای ترجیح می‌دهند زیرا SSRIها اثرات ناخواسته‌ی اتونوم کم‌تری دارند. اگر بنا باشد از یک داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای استفاده شود، می‌بایست دارویی با تأثیرات ضد موسکارینی کمتر، مثل نورتریپتیلین یا دزیپرامین، انتخاب شود (جدول ۲-۳۰).

داروهای مورد استفاده در بیماری آلزایمر

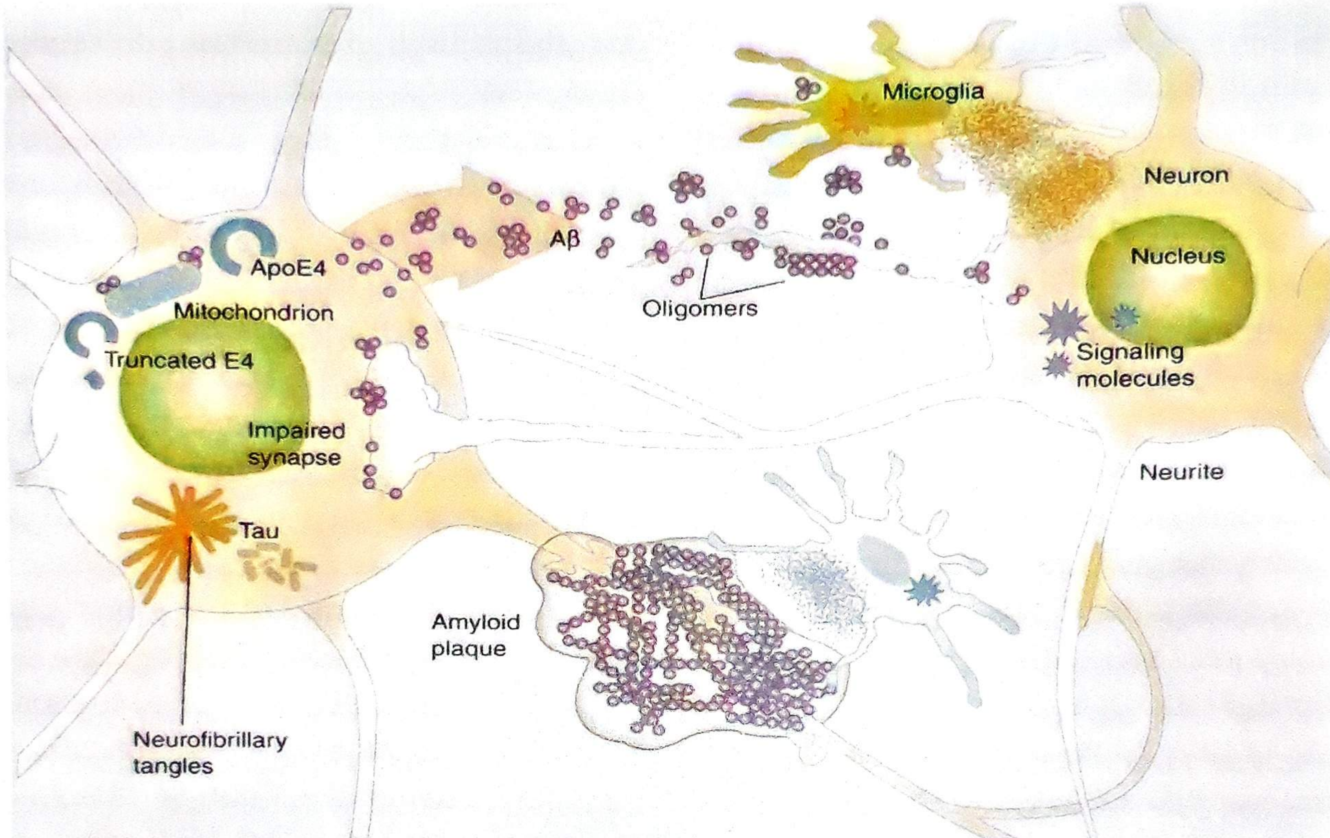
بیماری آلزایمر (AD) به واسطه اختلال پیشرونده حافظه، دمانس و اختلال عملکردهای شناختی مشخص می‌شود و ممکن است منجر به یک زندگی کاملاً نباتی[3] و مرگ زودرس گردد. میزان شیوع با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد و پس از ۸۵ سالگی ممکن است به ۲۰٪ برسد، اگرچه مطالعات طولانی‌مدت اپیدمیولوژیک مطرح کرده‌اند که شیوع کلی طی ۳۰-۱۵ سال گذشته کاهش داشته است. هزینه‌ی سالانه‌ی دمانس در ایالات متحده ۲۱۵-۱۵۰ میلیون دلار تخمین زده می‌شود. هر دو شکل خانوادگی و تک‌گیر شناسایی شده‌اند. آغاز زودرس بیماری آلزایمر با چندین نقص ژنتیکی همراه است، از جمله تریزومی ۲۱ (کروموزوم ۲۱)، جهش در ژن پره‌سنیلین ۱ بر روی کروموزوم ۱۴، و یک آلل غیرطبیعی (ε_4) برای پروتئین مرتبط با لیپید (ApoE) بر روی کروموزوم ۱۹. شکل ε_4 برخلاف اشکال معمول (ApoE ε_2, ε_3) به شدت با تشکیل رسوبات آمیلوئید β ارتباط دارد (به ادامه توجه کنید).

تغییرات پاتولوژیک مشتمل است بر افزایش رسوبات پپتید **آمیلوئید بتا** (**Aβ**) در قشر مخ (که در نهایت به تشکیل پلاک-های خارج سلولی و ضایعات عروقی مغزی می‌انجامد) و کلافه‌های فیبریلی داخل و میان نورونی که حاوی **پروتئین تائو** هستند (شکل ۲-۶۰). از بین رفتن پیشرونده نورون‌ها (به ویژه نورون‌های کولینرژیک) و نازک شدن قشر مغز روی می‌دهد. به نظر می‌رسد یک فرآیند التهابی با مشارکت اینفلامازوم[4] NLRP3 در این پاتولوژی نقش دارد و داروهای NSAID مثل مفنامیک‌اسید برخی از مارکرهای بیماری آلزایمر در مدل‌های حیوانی را معکوس می‌کنند. از بین رفتن نورون‌های کولینرژیک باعث کاهش شدید کولین‌استیل ترانسفراز و سایر مارکرهای فعالیت کولینرژیک می‌شود. افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، نسبت به اثرات سمی داروهای آنتی‌موسکارینی بر دستگاه عصبی مرکزی، بسیار حساس هستند. برخی مطالعات تحریک بیش از حد توسط گلوتامات را به عنوان عاملی برای مرگ نورون‌ها معرفی کرده‌اند. به علاوه، اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها ممکن است در مرگ نورون‌ها دخیل باشد.

بسیاری از روش‌های درمانی بیماری آلزایمر شناسایی شده‌اند (جدول ۳-۶۰). به علت شواهد مربوط به کاهش نورون‌های کولینرژیک، بیشترین توجهات بر روی داروهای مقلد کولینرژیک معطوف شده است. مهار نمودن منوآمین اکسیداز (MAO) نوع B توسط selegiline (L -deprenyl)، واجد برخی اثرات سودمند بوده است. یک داروی مهارکننده گیرنده‌های گلوتامات N- متیل- D- آسپارتات (NMDA) در دسترس است (به ادامه توجه کنید) و «آمپاکین‌ها»، موادی که موجب تسهیل فعالیت سیناپسی در گیرنده-های گلوتامات AMPA می‌شوند امروزه تحت بررسی و مطالعه جدی قرار دارند. برخی شواهد نشان داده که استاتین‌های کاهنده لیپید، مفید هستند. داروهای موسوم به گشادکننده‌های عروق مغزی مؤثر نیستند.

تاکرین (تتراهیدروآمینوآکریدین، THA)، یک داروی طولانی‌اثر مهارکننده کولین استراز و تغییردهنده اثرات موسکارینی، به عنوان نخستین داروی مفید در بیماری آلزایمر به بازار آمد. تاکرین به دلیل سمیت کبدی، امروزه تقریباً به طور کامل جای خود را به مهارکننده‌های کولین‌استراز جدیدتر داده است: **donepezil**،

1. apathy
2. flat affect
3. vegetative state
4. inflammasome



شکل ۲-۶۰. برخی از فرآیندهای دخیل در بیماری آلزایمر. از سمت چپ: اختلال عملکرد میتوکندری (احتمالاً دخیل در مصرف گلوکز)؛ ساخت پروتئین تائو و تجمع در کلافه‌های رشته‌ای؛ ساخت آمیلوئید بتا (Aβ) و ترشح آن به فضای خارج سلولی که در این‌جا ممکن است پیام‌رسانی سیناپسی را مختل کند و در پلاک‌ها تجمع یابد.

جدول ۳-۶۰. برخی راهبردهای بالقوه برای پیشگیری یا درمان بیماری آلزایمر.

درمان	توضیحات
مهارکننده‌های کولین استراز	افزایش فعالیت کولینرژیک؛ چهار دارو پذیرفته شده‌اند.
آنتاگونیست‌های N- متیل - D- اسپارتات گلوتامات	مهار سمیت تحریکی گلوتامات؛ یک دارو پذیرفته شده است.
تغییردهنده‌های مصرف گلوکز	آگونیست‌های γ- PPAR
داروهای ضدچربی	استاتین‌ها (استفاده off-label)
گیرنده‌ی رتینوئید X	بکساروتن به طور گذرا Aβ را در موش کاهش داد
NSAID ها	نتایج حاصل از مهارکننده‌های COX-2 ناامیدکننده بوده اما تلاش‌ها ادامه دارد.
واکسن‌های ضدآمیلوئید	در مرحله کارآزمایی‌های بالینی
آنتی‌بادی‌های ضدآمیلوئید	باپینوزوماب و سولانزوماب در کارآزمایی‌های بالینی شکست خوردند ولی کینتیک Aβ را تغییر دادند؛ آیا درمان قبل از بروز علایم باید آغاز شود؟
مهارکننده‌های ساخت آمیلوئید بتا	تعدیل‌کننده گاما- سکرتاز در مرحله مطالعاتی
پایدارسازهای میکروتوبول	داروهای مهارکننده‌ی برهم ریختن میکروتوبول‌ها، تجمع کلافه‌های پروتئین تائو در موش را کاهش دادند
آنتی‌بادی‌های ضد سایتوکاین	آنتی‌بادی‌های ضد IL-12 و IL-23 افت شناختی وابسته به سن و تجمع در Aβ را در موش معکوس کردند.
آنتی‌اکسیدان‌ها	نتایج امیدوارکننده نبوده است.
فاکتور رشد عصبی	یک کارآزمایی بسیار کوچک
مهارکننده‌ی PERK (GSK2606414)	مطالعه‌ی اولیه در موش

rivastigmine و **galantamine**. این داروها از راه خوراکی فعال هستند، به میزان کافی به دستگاه عصبی مرکزی نفوذ می‌کنند، و سمیت بسیار کمتری نسبت به تاکرین دارند. گرچه شواهد مبتنی بر فایده مهارکننده‌های کولین استراز (و ممانتین؛ در ادامه) به طور آماری قابل توجه است، ولی میزان فایده متوسط بوده و از پیشرفت بیماری جلوگیری نمی‌کند. مهارکننده‌های کولین‌استراز عوارض جانبی بارزی، از جمله تهوع، استفراغ، اسهال و سایر عوارض محیطی مقلد کولین دارند. این داروها در افرادی که سایر مهارکننده‌های آنزیم‌های سیتوکروم P450 (مانند کتوکونازول و کینیدین؛ فصل ۴ را ببینید) را دریافت می‌کنند، باید بااحتیاط تجویز شوند. فرآورده‌های در دسترس در فصل ۷ ذکر شده‌اند.

حدس زده می‌شود فعالیت سمی تحریکی[1] انتقال گلوتامات از طریق گیرنده‌های NMDA در پاتوفیزیولوژی بیمار آلزایمر نقش دارد. **ممانتین** با یک روش وابسته به مصرف، به کانال‌های گیرنده NMDA متصل می‌شود و مهاری غیررقابتی ایجاد می‌کند. اثربخشی متوسط آن در بیماری آلزایمر مشابه یا کمتر از مهارکننده‌های کولین‌استراز است. برعکس، مطالعه کوچکی در مورد تأثیر ممانتین بر بیماری آلزایمر در افراد مبتلا به سندرم داون هیچ فایده‌ای نشان نداد. با این حال، به نظر می‌رسد که این دارو نسبت به مهارکننده‌های کولین‌استراز بهتر تحمل می‌شود و کمتر سمی است. درمان ترکیبی با ممانتین و یکی از مهارکننده‌های کولین استراز نتایج گوناگونی ایجاد کرده است. ممانتین به شکل قرص‌های خوراکی Namenda ۵ و ۱۰ میلی‌گرمی در دسترس است.

به علت این‌که در پلاک‌های مشخصه‌ی بیماری، آمیلوئید بتا، پپتید غالب است، تحقیقات اخیر بر روی این پروتئین متمرکز شده است. متأسفانه، دو آنتی‌بادی ضد آمیلوئید، **سولانزوماب** و **باپینوزوماب** در کارآزمایی‌های اخیر بالینی نتوانستند شناخت را بهبود بخشیده یا پیشرفت بیماری را کند کنند. Verubecestat که یک مهارکننده آنزیم شکنندهٔ پروتئین پیش‌ساز جایگاه بتای‌آمیلوئید (BACEI) می‌باشد، تولید آمیلوئید β را کاهش می‌دهد. این دارو در یک کارآزمایی بالینی زودرس ایمن نشان داده و کارآزمایی‌های بالینی فاز ۳ به مدت طولانی‌تر جهت بررسی کارآیی آن در دست انجام هستند. تلاش دیگر پیشنهاد می‌کند که تجمع کلافه‌های رشته‌ای پروتئین تائو جزء ضروری آسیب نورونی در بیماری آلزایمر و برخی دیگر از شرایط دژنراسیون عصبی هستند. به نظر می‌رسد تجمع تائو با جدایی از میکروتوبول‌ها در نورون‌ها همراه است که منجر به علاقمندی به داروهایی که برهم‌ریختن چینش میکروتوبول‌ها را مهار می‌کنند شده است. (مثل **اپوتیلون D**).

داروهای قلبی- عروقی

داروهای ضد فشارخون بالا

فشارخون مخصوصاً فشار سیستولی، در کشورهای غربی و در اکثر جوامعی که مصرف نمک زیاد است، با بالا رفتن سن، افزایش می‌یابد. در زنان این افزایش مخصوصاً پس از ۵۰ سالگی قابل توجه است. علی‌رغم کم‌توجهی در گذشته، امروزه اغلب پزشکان عقیده دارند که فشارخون بالا در افراد مسن باید به شدت درمان شود. در حقیقت، درمان جدی‌تر فشارخون بالا عاملی است که ممکن است به کاهش گزارش شده در بروز دمانس کمک کرده باشد.

اصول پایه درمان در گروه سنی سالمندان، نسبت به موارد شرح داده شده در فصل ۱۱ متفاوت نیستند، اما احتیاطات معمول مربوط به تغییر فارماکوکینتیک و مکانیسم های جبرانی تضعیف شده صادق هستند. درمان غیر دارویی به علت بی‌خطر بودن آن (کاهش وزن در بیماران چاق و محدودیت مصرف نمک) می‌بایست مورد تشویق گیرد. تیازیدها یک درمان دارویی منطقی جهت مرحله اول به شمار می‌آیند. هیپوکالمی، هیپرگلیسمی و هیپراوریسمی ناشی از این داروها، در افراد مسن به علت میزان بروز بیشتر آریتمی‌ها، دیابت نوع ۲ و نقرس، اهمیت بیشتری می‌یابند. بنابراین، مصرف دوز کم داروهای ضد فشارخون بالا به جای دوزهای حداکثر دیورتیک مهم است. مسددهای کانال کلسیم مؤثر بوده و اگر بر حسب پاسخ مناسب در مانی تنظیم شوند، بی‌خطر خواهند بود. این داروها مخصوصاً اگر بیمار دچار آنژین آترواسکلروتیک نیز باشد، مفید خواهند بود (فصل ۱۲). داروهای مسدد بتا در بیماران دچار بیماری انسداد راههای هوایی، بالقوه خطرناک بوده، نسبت به مسددهای کانال کلسیم در افراد مسن، کمتر مفید محسوب می‌شوند، مگر آن‌که نارسایی قلبی مزمن وجود داشته باشد. مهارکننده‌های ACE نیز در سالخوردگان کمتر مفید دانسته می‌شوند، مگر آن‌که نارسایی قلبی یا دیابت وجود داشته باشد، نیاز به مصرف نیرومندترین داروها، مثل مینوکسیدیل، به ندرت پیش می‌آید. هر بیماری که داروی ضد فشارخون بالا می‌گیرد باید به‌طور منظم از نظر افت فشار وضعیتی به علت خطر ایسکمی مغزی و سقوط کنترل شود.

داروهای اینوتروپیک مثبت

نارسایی قلب یک بیماری شایع و مخصوصاً مرگبار در سالمندان محسوب می‌شود. یکی از دلایلی که پزشکان در این گروه سنی، بیش از حد گلیکوزیدهای قلبی را مورد استفاده قرار می‌دهند، ممکن است ترس از این بیماری باشد. به‌ویژه، تأثیرات سمی دیگوکسین در جمعیت سالمندان خطرناک است، زیرا افراد مسن نسبت به آریتمی‌ها آسیب‌پذیرترند. به نظر می‌رسد کلیرانس دیگوکسین در گروه سنی سالمندان کاهش یافته و با وجودی که

1. excitotoxic

حجم توزیع نیز غالباً کاهش می‌یابد، نیمه‌عمر این دارو ممکن است به میزان ۵۰ درصد یا بیشتر افزایش یابد. چون این دارو عمدتاً توسط کلیه‌ها دفع می‌گردد، عملکرد کلیوی را می‌بایست هنگام ارائه دارو، در نظر داشت. هیچ شواهدی مبنی بر افزایش حساسیت فارماکودینامیک نسبت به تأثیرات درمانی گلیکوزیدهای قلبی وجود ندارد؛ در واقع، مطالعات حیوانی حاکی از کاهش احتمالی حساسیت درمانی هستند. از سوی دیگر، احتمالاً افزایشی در حساسیت نسبت به تأثیرات سمی آریتمی‌زا وجود دارد. هیپوکالمی، هیپومنیزیمی، هیپوکسمی (ناشی از بیماری ریوی) و آترواسکلروز کرونری همگی در میزان وقوع زیاد آریتمی‌های ناشی از دیژیتال در بیماران سالمند، سهیم هستند. سمیت‌های کمتر شایع دیژیتال مثل دلیریوم، تغییرات دید و اختلالات درون‌ریز (فصل ۱۳) نیز در افراد مسن نسبت به بیماران جوانتر، بیشتر ایجاد می‌شود

داروهای ضد آریتمی

درمان آریتمی‌ها در افراد مسن مخصوصاً به علت عدم وجود ذخیره مناسب همودینامیک، فراوانی اختلالات الکترولیتی و شیوع زیاد بیماری شدید کرونر، مستلزم دقت و توجه فراوان است. با افزایش سن، کلیرانس کینیدین و پروکائین‌آمید کاهش یافته و نیمه‌عمر آنها افزایش می‌یابد. احتمالاً می‌بایست از مصرف دیزوپیرامید در جمعیت سالمند احتراز شود، زیرا سمیت‌های اصلی آن (اثر ضد موسکارینی منجر به اشکالات دفع ادرار در مردان و اثرات اینوتروپیک منفی قلبی، منجر به نارسایی قلب) مخصوصاً در این بیماران، نامطلوب به شمار می‌آید. به نظر می‌رسد کلیرانس لیدوکائین تغییر کمی داشته باشد، اما نیمه‌عمر آن در افراد مسن افزایش می‌یابد. اگر چه این مشاهده حاکی از افزایش حجم توزیع است، توصیه شده که دوز بارگذاری این دارو در بیماران سالمند (به دلیل حساسیت بیشتر آنها نسبت به اثرات سمی دارو) کاهش داده شود.

شواهد اخیر نشان می‌دهند که در بسیاری از بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی (که در افراد مسن آریتمی بسیار و شایعی است) روش کنترل ساده سرعت بطنی به همان خوبی تبدیل (conversion) آن به ریتم سینوسی طبیعی است. البته، اقداماتی جهت کاهش خطر ترومبوآمبولیسم در فیبریلاسیون دهلیزی مزمن باید انجام شوند (مانند داروهای ضد انعقاد).

داروهای ضد میکروبی

تغییرات متعدد مرتبط با افزایش سن، در افزایش میزان بروز عفونت در بیماران سالمند، دخیل هستند. به نظر می‌رسد که دفاع‌های میزبان در افراد مسن کاهش می‌یابند؛ این امر در افزایش عفونتهای خطرناک و سرطان در این سنین، تجلی می‌نماید. این مساله می‌تواند منعکس‌کننده تغییری در عملکرد لنفوسیت‌های T باشد. در مورد ریه ها، کاهش وابسته به دو عامل سن و مصرف تنباکو در عملکرد پاک‌سازی مژک‌های مخاطی، آسیب‌پذیری نسبت به عفونت را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد، در دستگاه ادراری، میزان بروز عفونت‌های جدی به واسطه احتباس ادراری و سوندگذاری در مردان افزایش فراوانی می‌یابد. ایمنی‌سازی پیش‌گیرانه باید صورت گیرد: واکسن آنفلوانزا به صورت سالانه، توکسوئید کزاز هر ۱۰ سال، و واکسن‌های زونا و پنوموکوک یک بار.

از سال ۱۹۴۰، داروهای ضد میکروبی بیشتر از هر گروه دارویی دیگر، در طولانی‌تر نمودن عمر سهم داشته‌اند، زیرا می‌توانند تا حدودی ضعف در دفاع‌های طبیعی را جبران کنند. اصول پایه درمان سالمندان توسط این داروها، نسبت به افراد جوان متفاوت نیستند و در فصل ۵۱ ارائه شده‌اند. تغییرات فارماکوکینتیک مهم در ارتباط با کاهش عملکرد کلیوی هستند؛ چون اکثر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام، آمینوگلیکوزید و فلوئوروکینولون از این طریق دفع می‌شوند، می‌توان انتظار تغییرات مهمی را در میزان نیمه‌عمر آنها داشت. این امر مخصوصاً در مورد آمینوگلیکوزیدها صادق است، زیرا موجب سمیت وابسته به غلظت و زمان در کلیه و سایر اعضا می‌شوند. میزان نیمه‌عمر در مورد جنتامایسین، کانامایسین و نتیلمایسین، بیش از دو برابر می‌شود. این افزایش ممکن است در مورد توبرامایسین خیلی چشمگیر نباشد.

داروهای ضد التهابی

استئوآرتریت بیماری بسیار شایعی در افراد مسن است. آرتریت روماتوئید کمتر مشکل انحصاری سالمندان محسوب می‌شود، اما معمولاً همان درمان دارویی قابل استفاده است. اصول پایه درج شده در فصل ۳۶ و خصوصیات شرح داده شده در مورد داروهای ضد التهابی در فصل مزبور، در اینجا نیز کاملاً صدق می‌نمایند.

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDها) می‌بایست با دقت خاصی در بیماران سالمند مصرف شوند، زیرا موجب سمیت‌هایی می‌شوند که افراد مسن نسبت به آنها بسیار آسیب‌پذیرند. در مورد آسپیرین، مهمترین اینها، تحریک دستگاه گوارش و خونریزی از آن است. در مورد NSAID های جدیدتر، مهمترین آنها آسیب کلیوی است که ممکن است برگشت‌ناپذیر باشد. چون این داروها عمدتاً توسط کلیه‌ها دفع می‌گردند، در بیماران سالمند، مخصوصاً در بیماری که عملکرد کلیوی او به میزان فراتر از حد متوسط برای سن او دچار کاهش شده، سریع‌تر تجمع پیدا می‌کنند. به راحتی یک چرخه معیوب ایجاد می‌شود که در آن تجمع NSAID موجب آسیب کلیوی بیشتر شده و این امر به نوبه خود

سبب تجمع بیشتر دارو می‌گردد. هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان دهد داروهای NSAID انتخابی‌تر برای COX-2 تأثیر منفی کمتری بر کارکرد کلیوی داشته باشند. بیماران سالمند تحت درمان با دوزهای زیاد هر NSAIDای، می‌باید به دقت از لحاظ تغییرات عملکرد کلیوی تحت نظر قرار بگیرند.

کورتیکواستروئیدها در بیماران سالمند که نمی‌توانند دوزهای کامل NSAID را تحمل کنند، فوق‌العاده مفید می‌باشند. اما این داروها همواره موجب افزایش استئوپوروز وابسته به دوز و وابسته به طول مدت مصرف دارو می شوند، تأثیری سمی که مخصوصاً در سالمندان خطرناک محسوب می‌گردد. مشخص نیست که بتوان این تأثیر ناشی از دارو را با افزایش مصرف کلسیم و ویتامین D، کاهش داد، اما عاقلانه به نظر می‌رسد که این داروها (و بیس-فسفوناتها در صورت وجود استئوپوروز) را مصرف نمود و در هر بیمار دریافت‌کننده کورتیکواستروئیدها، فعالیت‌های بدنیِ مکرر مورد تشویق قرار گیرد.

دارو های چشمی

داروهای مورد استفاده در گلوکوم

گلوکوم در سالمندان شایعتر است، اما درمان آن با درمان گلوکوم در سنین پایین‌تر تفاوتی ندارد. درمان گلوکوم در فصل ۱۰ شرح داده شده است.

دژنرسانس ماکولا

دژنرسانس ماکولای مرتبط با سن (AMD) شایعترین علت نابینایی در سالمندان در کشورهای توسعه یافته است. دو نوع AMD پیشرفته شناخته شده‌اند: (۱) نوع نئووسکولار «مرطوب» که با تشکیل عروق خونی جدید در فضای زیر شبکیه همراه است و (۲) نوع شایعتر «خشک» که با رگ‌سازی غیر طبیعی همراه نیست. هرچند علت AMD شناخته نشده است، مصرف دخانیات یک عامل خطرساز اثبات شده بوده و از مدت‌ها قبل تصور بر این است که استرس اکسیداتیو در آن نقش داشته باشد. بر این اساس، از آنتی-اکسیدان‌ها برای پیشگیری یا به تأخیر انداختن آغاز AMD استفاده شده است. اشکال خوراکی ویتامین‌های C و E، بتا- کاروتن، اکسید روی، و اکسید مس به کار رفته اند. برخی شامل کاروتنوئیدهای لوتئین و زاگزانتین[1] و اسیدهای چرب غیراشباع زنجیره بلند امگا ۳ هستند. شواهد کارآیی این آنتی اکسیدان ها در حد متوسط است.

در موارد AMD نئوواسکولار پیشرفته درمان با موفقیت متوسط وجود دارد. امروزه AMD نئوواسکولار را با استفاده از نوردرمانی با لیزر یا آنتی‌بادی‌های ضد فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF) درمان می‌کنند. دو آنتی‌بادی در دسترس عبارتند از bevacizumab (Avastin)، به صورت (off - label)، ranibizumab (Lucentis) و نیز aflibercept ((Eylea)) یک گیرنده پروتئینی طعمه[2] که به VEGF متصل می‌شود) و اولیگوپپتید Pegaptanib، (Macugen) .aflibercept برای درمان دژنراسیون‌ماکولا در دیابت نیز تأیید شده است. این داروها برای اثر موضعی به داخل زجاجیه تزریق می‌شوند. ranibizumnab بسیار گران‌قیمت است. سایر عواملی که به VEGF متصل می‌شوند در حال بررسی هستند.

واکنشهای دارویی نامطلوب در سالمندان

وجود ارتباط بین تعداد داروهای مصرف شده و میزان بروز واکنش-های نامطلوب دارویی، به خوبی اثبات شده است. در مراکز انجام مراقبت‌های طولانی‌مدت (آسایشگاهها) که درصد بالایی از ساکنان آنها را افراد مسن تشکیل می‌دهند، تعداد متوسط داروهای نسخه شده در هر بیمار بین ۶ و ۸ متغیر است. بررسی‌ها نشان داده‌اند که درصد بیماران مبتلا به واکنش‌های نامطلوب، از ۱۰٪ هنگام مصرف یک داروی واحد به حدود ۱۰۰٪ هنگام مصرف ده دارو، افزایش می‌یابد. بنابراین، می‌توان انتظار داشت که حدود نیمی از بیماران در این مراکز، زمانی دچار واکنش‌های نامطلوب دارویی تشخیص داده شده (یا نشده) گردند. بیمارانی که در خانه زندگی می‌کنند ممکن است توسط پزشکان مختلفی برای مشکلات گوناگونی ویزیت شوند و نسخه‌های متعددی برای داروهایی با اثرات دارای هم‌پوشانی داشته باشند. در این دسته از بیماران استفاده از یک آنالیز "کیسه قهوه‌ای" مفید است. این آنالیز مشتمل بر همراه داشتن یک کیسه در حین حضور در مطب پزشک حاوی تمام داروها، مکمل‌ها، ویتامین‌ها و سایر داروهای مصرفی بیمار می‌باشد. برخی داروهای تجویز شده ممکن است ضروری نبوده یا توسط دو پزشک مختلف تجویز شده باشند و بدین ترتیب کل تعداد داروهای مصرفی را اغلب می‌توان تا ۵۰-۳۰٪ کاهش داد.

برآورد می‌شود که کل میزان بروز واکنش‌های دارویی در بیماران سالمند، حداقل دو برابر آن در جمعیت جوانان باشد. دلایل این میزان بروز زیاد، شامل اشتباه در تجویز دارو از سوی پزشک و اشتباه در مصرف دارو از سوی بیمار هستند. اشتباهات پزشک گاهی به این علت روی می‌دهد که پزشک اهمیت تغییرات ایجاد شده در فارماکوکینتیک با افزایش سن و بیماری‌های مربوط به آن را درک نمی‌کند. برخی اشتباهات به این دلیل روی می‌دهد که پزشک از

1. zeaxanthin

2. decoy

مصرف داروهای ناسازگار نسخه شده توسط پزشکان دیگر، برای همان بیمار، بی‌اطلاع است. به عنوان مثال، سایمتیدین، داروی مهارکنندهٔ H_2 که خیلی زیاد برای افراد مسن نسخه می‌شود (یا به صورت بدون نسخه توصیه می‌شود)، عوارض بسیار بیشتری (مثلاً اغتشاش ذهن[1] اختلال در تکلم) در جمعیت سالمند نسبت به جمعیت جوان، دارد. این دارو همچنین متابولیسم کبدی بسیاری از داروها، از جمله فنی‌توئین، وارفارین، مسددهای بتا و سایر داروها را مهار می‌نماید. بیماری که یکی از داروهای اخیر را بدون عوارض جانبی مصرف می‌نموده است، ممکن است در صورت اضافه شدن سایمتیدین به رژیم دارویی بدون تنظیم دوز سایر داروها، دچار غلظت خونی بسیار بالا و مسمومیت شدید گردد. مثال‌های بیشتر در مورد داروهایی که آنزیم‌های میکروزومال کبد را مهار کرده و موجب واکنش‌های نامطلوب می‌شوند، در فصل های ۴ و ۶۶ شرح داده شده‌اند.

اشتباهات بیمار ممکن است ناشی از عدم رعایت مصرف صحیح دارو، به دلایل شرح داده شده در ذیل باشد. به علاوه، آنها اغلب ناشی از مصرف داروهای نسخه نشده که بدون اطلاع پزشک مصرف می‌گردند، هستند. همان‌طور که در فصل های ۶۳ و ۶۴ اشاره شده، بسیاری از داروهای OTC و گیاهی، حاوی «اجزای پنهان» هستند که اثرات فارماکولوژیک نیرومندی دارند. به عنوان مثال، بسیاری از داروهای آنتی‌هیستامین OTC، اثرات آرام‌بخش قابل ملاحظه‌ای داشته و در بیماران دچار اختلال عملکرد شناختی، خطرناک‌تر هستند. به همین نحو، اثر ضد موسکارینی ممکن است موجب احتباس ادرار در مردان سالمند یا گلوکوم در بیماران واجد تنگی زاویه‌ی اتاق قدامی شود. اگر بیمار از یک داروی مهار کننده متابولیسم، مثل سایمتیدین نیز استفاده کند، احتمال بروز واکنش نامطلوب بسیار افزایش می‌یابد. بیماری که یک گیاه دارویی حاوی gingko استفاده می‌کند خیلی بیشتر احتمال دارد که با مصرف دوزهای پایین آسپیرین دچار خونریزی گردد.

جنبه‌های کاربردی فارماکولوژی سالمندان

با مصرف هوشمندانه داروها، می‌توان کیفیت زندگی بیماران سالمند را به میزان زیادی بهبود بخشید و طول مدت عمر را افزایش داد. اما موانع عملی چندی در پذیرش دستور دارویی و رعایت آن وجود دارد که پزشک تجویز کننده می‌بایست آنها را بشناسد.

در بیمارانی که در آمد بازنشستگی مختصری داشته و تحت پوشش بیمه سلامت نیستند یا تحت پوشش ناکافی هستند، هزینه داروها می‌تواند مانع مهمی به حساب آید. پزشک تجویز کننده دارو باید نسبت به هزینه نسخه مطلع بوده و از درمان‌های جانشین ارزانتر آگاهی داشته باشد. به عنوان مثال، هزینه ماهانه درمان آرتریت توسط NSAID های جدیدتر، از ۱۰۰ دلار فراتر است، در حالی که هزینه ناپروکسن و ایبوپروفن ژنریک، دو NSAID قدیمی‌تر ولی به همان اندازه مؤثر، حدوداً ۲۰ دلار است.

عدم رعایت مصرف صحیح دارو، ممکن است ناشی از فراموشکاری یا اغتشاش ذهن و گیجی باشد، مخصوصاً اگر بیماری نسخه‌های متعدد و فواصل مصرف دوز متفاوت داشته باشد. در زمینه‌یابی انجام شده در سال ۱۹۸۶، جمعیت مسن‌تر از ۶۵ سال ۳۲٪ از داروهای تجویز شده در آمریکا را به خود اختصاص دادند، گرچه تنها ۱۲-۱۱٪ از جمعیت آن زمان را تشکیل می‌دادند. چون غالباً نسخه‌ها توسط چندین پزشک مختلف نوشته می‌شوند، معمولاً تلاشی جهت طرح رژیم‌های "ادغام یافته" (که از داروهای با فواصل دوز مشابه جهت بیماری‌های تحت درمان استفاده کند) صورت نمی‌پذیرد. بیماران ممکن است دستورات مربوط به ضرورت تکمیل طول مدت ثابت درمان را هنگامی که دوره‌ای از درمان (مثلاً برای یک داروی ضد عفونت) تجویز می‌شود، فراموش کنند. غالباً ناپدید شدن علایم به عنوان بهترین دلیل برای قطع مصرف دارو محسوب می‌شود، مخصوصاً اگر داروی نسخه شده گران بوده باشد.

عدم مصرف دارو ممکن است عمدی نیز باشد. تصمیم به عدم مصرف دارو ممکن است بر اساس تجربه قبلی مصرف آن دارو باشد. احتمال دارد دلایل بسیار خوبی برای این عدم مصرف «عاقلانه» وجود داشته باشد و پزشک می‌بایست آنها را روشن کند. انجام این تلاشها می‌تواند موجب رعایت مصرف صحیح داروهای جانشین نیز بشود، زیرا دخیل نمودن بیمار در تصمیمات درمانی به عنوان یک همکار، موجب بیشتر شدن انگیزه بیمار جهت ادامه درمان می‌شود.

برخی اشتباهات در مصرف دارو ناشی از ناتوانی‌های فیزیکی است. آرتریت، لرزش و مشکلات بینایی، همگی ممکن است دخیل باشند. داروهای مایع که می‌بایست با «قاشق پر» اندازه‌گیری شوند، مخصوصاً در بیماران مبتلا به هر نوع لرزش یا ناتوانی حرکتی، نامناسب هستند. در چنین مواردی استفاده از یک سرنگ دوزدهی ضروری است. افراد مسن به دلیل کاهش تولید بزاق، اغلب با بلع قرص‌های بزرگ دچار مشکل هستند. ظرف‌های داروی "مقاوم در

---

1. confusion

برابر کودک[1]"، چنانچه بیمار دچار آرتریت باشد، "مقاوم در برابر فرد مسن"، خواهند بود. کاتاراکت و دژنراسیون ماکولا در تعداد زیادی از بیماران بالای ۷۰ سال ایجاد می‌شود؛ بنابراین بر چسب‌های روی ظرف‌های حاوی داروی تجویز شده، می‌بایست یا به اندازه کافی بزرگ باشند که بیمار دچار کاهش بینایی بتواند آنها را بخواند یا باید علامت‌های رنگی داشته باشد تا بیماری که دیگر نمی‌تواند بخواند، آنها را ببیند. حتی به دلیل مشکلات شنوایی، دستورات مرتبط با مصرف دارو که به طور دقیق به بیمار داده می‌شوند ممکن است فهمیده نشوند، بنابراین دستورات نوشته شده کمک کننده هستند.

درمان دارویی تأثیرات مفید و مضر بالقوه‌ای در بیمار سالمند دارد. توازن در مسیر صحیح را می‌توان با رعایت دقیق تعدادی از اصول، برقرار نمود:

۱. سابقه دارویی دقیق تهیه کنید. بیماری‌ای که می‌بایست درمان شود، ممکن است ناشی از دارو باشد یا داروهایی که مصرف می‌شوند، ممکن است منجر به تداخل اثر با داروهایی که نسخه می‌شوند، گردند.

2. فقط برای یک مورد مصرف خاص و منطقی دارو را تجویز کنید. از تجویز اومپرازول جهت "سوء هاضمه" خودداری کنید. راهنماهای تخصصی به طور منظم توسط سازمان‌های ملی و وب‌سایت‌هایی مثل uptodate.com منتشر می‌شوند.

۳. هدف از درمان دارویی را مشخص کنید. سپس با دوزهای کم شروع نموده و بر حسب پاسخ مطلوب میزان آن را تنظیم نمایید. قبل از آن که دوز را افزایش دهید، حداقل به مدت سه نیمه‌عمر (تنظیم‌شده برای سالمندان)، صبر کنید. اگر تأثیر مورد انتظار با دوز طبیعی در بزرگسالان ایجاد نمی‌شود، غلظت خونی را اندازه‌گیری کنید. اگر پاسخ مورد انتظار در غلظت خونی مناسب ایجاد نشود، باید آن را به داروی دیگری تغییر داد.

۴. در مورد واکنشها و تداخلات اثر دارویی، همیشه شاخص بالایی از تردید را در نظر داشته باشید، اطلاع پیدا کنید که بیمار چه داروهای دیگری را مصرف می‌کند (شامل داروهای بدون نسخه و گیاهی).

۵. تا آن‌جا که ممکن است رژیم دارویی را ساده‌تر کنید. هنگامی که داروهای متعدد نسخه می‌شوند، سعی نمایید داروهایی را مورد تجویز قرار دهید که در زمان‌های یکسان از شبانه‌روز مصرف می‌شوند. هر وقت که ممکن باشد، تعداد داروهای مصرف‌شونده توسط بیمار را کاهش دهید.

منابع

American College of Cardiology Foundation Task Force: ACCF/AHA 2011 Expert consensus document on hypertension in the elderly. J Am Coll Cardiol 2011;57:2037.

American Geriatrics Society 2015 Beers Update Expert Panel: American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2015;63:2227.

Ancolli-Israel S, Ayalon L: Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. Am J Geriatr Psychiatry 2006;14:95.

Aronow WS: Drug treatment of systolic and diastolic heart failure in elderly persons. J Gerontol A Biol Med Sci 2005;60:1597.

Blackburn EH, Epel ES, Liu J: Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. Science 2015; 350:1193.

Calcado RT, Young NS: Telomere diseases. N Engl J Med 2009;361:2353.

Chatap G, Giraud K, Vincent JP: Atrial fibrillation in the elderly: Facts and management. Drugs Aging 2002;19:819.

Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31.

Dergal JM et al: Potential interactions between herbal medicines and conventional drug therapies used by older adults attending a memory clinic. Drugs Aging 2002;19:879.

Docherty JR: Age-related changes in adrenergic neuroeffector transmission. Auton Neurosci 2002;96:8.

Drugs for cognitive loss and dementia. Treat Guidel Med Lett 2013;11:95.

Epstein NU et al: Medication for Alzheimer's disease and associated fall hazard: A retrospective cohort study from the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Drugs Aging 2014;31:125.

Ferrari AU: Modifications of the cardiovascular system with aging. Am J Geriatr Cardiol 2002;11:30.

Gandy S: Lifelong management of amyloid-beta metabolism to prevent Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012;367:864.

Guarente L: Sirtuins, aging, and medicine. N Engl J Med 2011;364:2235.

Hubbard BP, Sinclair DA: Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. Trends Pharmacol Sci 2014;35:146.

Jager RD, Mieler WF, Miller JW: Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2008;358:2606.

Japp D et al: Mineralocorticoid receptor antagonists in elderly patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing 2017; 46:18.

Kelly AS, Morrison RS: Palliative care for the seriously ill. N Engl J Med 2015;373:747.

Kennedy BK, Pennypacker JK: Drugs that modulate aging: the promising yet difficult path ahead. Translat Res 2013;163:1.

Kirby J et al: A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease. Drugs Aging 2006;23:227.

Lachs MS, Pillemer KA: Elder abuse. N Engl J Med 2015;373:1947.

Lamming DW et al: Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. Science 2012;335:1638.

Langa KM et al: A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. JAMA Intern Med 2017;177:51.

Levey AS et al: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Int Med 2006;145:247.

Lipska KJ et al: Polypharmacy in the aging patient. A review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes. JAMA 2016;315:1034.

Mangoni AA: Cardiovascular drug therapy in elderly patients: Specific age-related pharmacokinetic, pharmacodynamic and therapeutic considerations. Drugs Aging 2005;22:913.

Moreno JA et al: Oral treatment targeting the unfolded protein response prevents neurodegeneration and clinical disease in prion-infected mice. Sci Transl Med 2013;5:206ra138.

Morrison LJ, Morrison RS: Palliative care and pain management. Med Clin N Am 2006;90:983.

Palmer AM: Neuroprotective therapeutics for Alzheimer's disease: Progress and prospects. *Trends Pharmacol Sci 2011;32:141.*

Press D, Alexander M: Treatment of dementia. www.uptodate.com 2014;topic 5073.

Qaseem A et al: Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. Ann Int Med 2017;doi: 10.7326/M15-1361.

Qato DM et al: Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. JAMA 2008;300:2867.

---

1. childproof

Rabow MW, Pantilat SZ: Palliative care and pain management. In: Papadakis MA, McPhee SJ, (editors): *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2017, McGraw-Hill, 2017.

Roberson ED, Mucke L: 100 years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's disease. Science 2006;314:781.

Satizabal CL et al: Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 2016;374:523.

Sawhney R, Sehl M, Naeim A: Physiologic aspects of aging: Impact on cancer management and decision making, part I. Cancer J 2005;11:449.

Staskin DR: Overactive bladder in the elderly: A guide to pharmacological management. Drugs Aging 2005;22:1013.

Steinman MA, Hanlon JT: Managing medications in clinically complex elders. JAMA 2010;304:1592.

Teixeira A et al: Management of acute heart failure in elderly patients. Arch Cardiovasc Dis 2016;109:422.

Vaillaint GE: *Aging Well*. Little, Brown, 2002.

Vandenberghe R et al: Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. Alzheimers Res Ther 2016;8:18.

Vik SA et al: Medication nonadherence and subsequent risk of hospitalisation and mortality among older adults. Drugs Aging 2006;23:345.

Wright JT Jr et al: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103.

پاسخ مطالعهٔ موردی

این بیمار از بیماری‌های مختلفی رنج می‌برد که نیازمند درمان دقیق هستند. فشارخون بالای بیمار قابل درمان است؛ مراحل ذکر شده در فصل ۱۱ در درمان بیماران سالمند به اندازه بیماران جوان مناسب و موثر هستند. آموزش بیمار جهت مقابله با عدم تمایل به مصرف دارو حیاتی است. بیماری آلزایمر ممکن است به یکی از داروهای آنتی‌کولین استراز (دونپزیل، ریواستیگمین، گالانتامین) پاسخ دهد. به صورت جایگزین، از ممانتین می‌توان استفاده کرد. متأسفانه، دژنراسیون ماکولای مرتبط با سن (محتمل‌ترین علت مشکلات بینایی بیمار) به سادگی قابل درمان نیست اما نوع "مرطوب" (نئووسکولار) آن ممکن است به یکی از داروهای موجود (بواسیزوماب، رانی‌بیزوماب، پگاپتانیب) پاسخ خوبی بدهد. هر چند، این داروها گران‌قیمت هستند.

فصل

۶۱

فارماکولوژی بیماری‌های پوستی

Dirk B. Robertson, MD, & Howard I. Maibach, MD

مطالعه موردی

خانم ۴۳ ساله‌ای با شکایت بدتر شدن بیماری روزآسهٔ خود مراجعه کرده است. ضایعات وی به درمان اولیه با ژل مترونیدازول ۰/۷۵٪ یک بار در روز به خوبی پاسخ داده بود و بخش پاپولوپوسچولار آکنه روزه‌آسه وی بطور عالی برطرف شده بود. اخیراً متوجه اریتم پایدار و در حال افزایش در صورت خود شده است. چه گزینه‌های درمانی برای وی وجود دارد؟

بیماری‌های پوست فرصت‌های خاصی برای درمان‌کننده، ایجاد می‌نماید. درمان موضعی مخصوصاً جهت بیماری‌های پوست مناسب است، هرچند برخی بیماری‌های پوستی به داروهای مصرف‌شده به صورت سیستمیک، به همان میزان یا بهتر پاسخ می‌دهند.

اصول عمومی فارماکوکینتیک حاکم بر مصرف داروهای استعمال‌شونده به پوست، همان مواردی هستند که در سایر روش‌های مصرف دارو، صادق هستند (فصل‌های ۱ و ۳). پوست انسان گرچه غالباً به صورت یک ساختمان ساده سه‌لایه‌ای قلمداد می‌شود (شکل ۱-۶۱)، مجموعه پیچیده‌ای از موانع در برابر انتشار است، اندازه‌گیری کمی نفوذ داروها و باردارای دارویی از این موانع، اساس تجزیه و تحلیل فارماکوکینتیک درمان بیماری‌های پوستی است و تعداد و حساسیت روش‌های مورد استفاده جهت چنین اندازه‌گیری‌هایی، سریعاً در حال افزایش است.

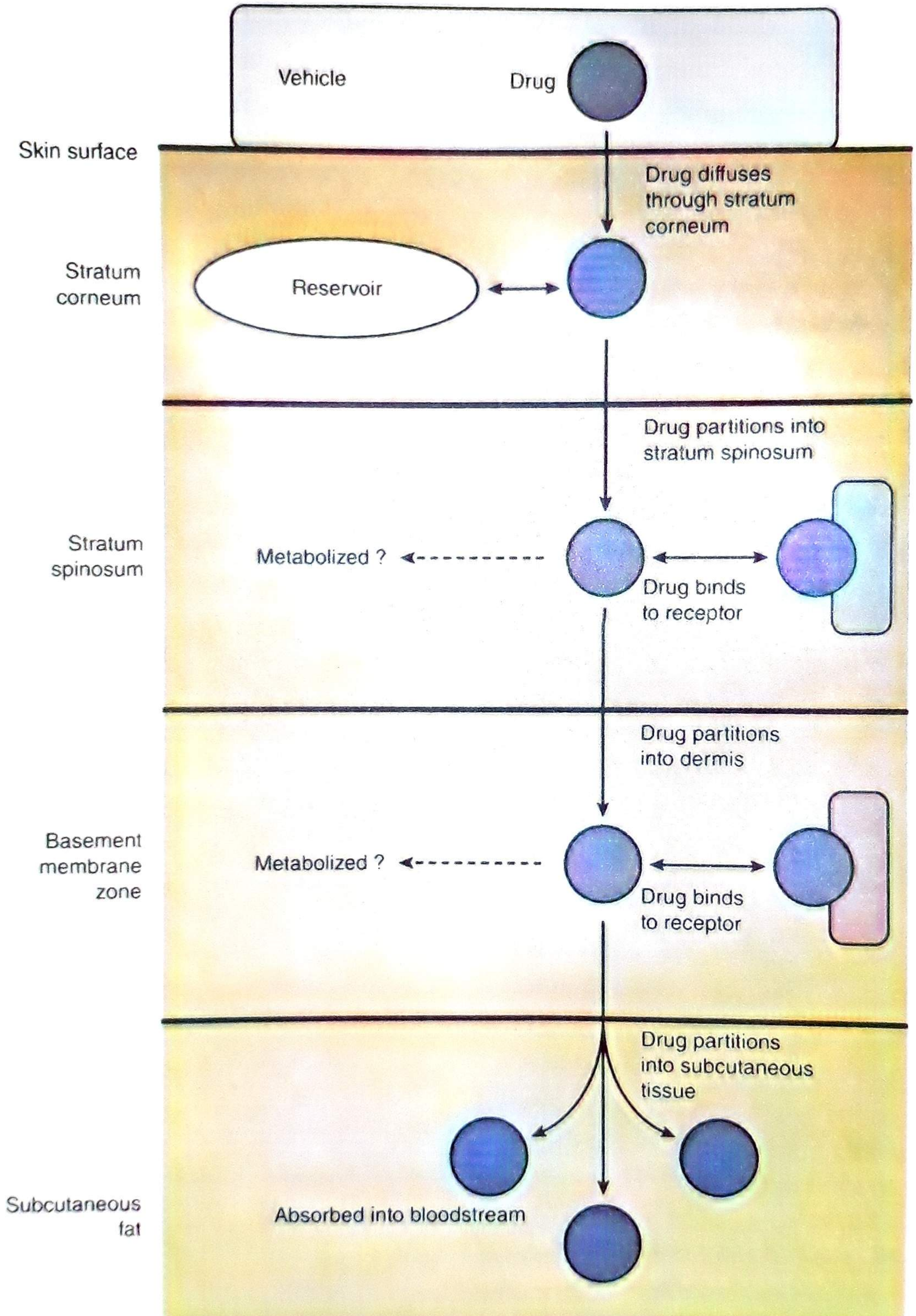
متغیرهای مهمی که پاسخ فارماکولوژیک به داروهای استعمال شده در پوست را تعیین می‌نمایند، عبارتند از موارد ذیل:

۱. تنوع منطقه‌ای در میزان نفوذ دارو: به عنوان مثال اسکروتوم، صورت، زیر بغل و کاسه سر، بسیار قابل نفوذتر از پوست ساعد بوده و ممکن است جهت ایجاد تأثیر معادل، داروی کمتری لازم داشته باشند.

۲. گرادیان غلظت: افزایش گرادیان غلظت، مقدار داروی انتقال‌یافته در واحد زمان را بیشتر می‌کند (مثل انتشار از وراء سایر موانع؛ فصل ۱). بنابراین، مقاومت به کورتیکواستروئیدهای موضعی را گاهی اوقات می‌توان با استفاده از غلظت‌های بیشتر دارو، در هم شکست.

۳. برنامه مصرف دارو: پوست به علت خصوصیات فیزیکی خود، به عنوان محل ذخیره برای بسیاری از داروها عمل می‌کند. در نتیجه، نیمه‌عمر موضعی ممکن است به اندازه کافی طولانی باشد تا استعمال روزانه یک بار از داروهای با نیمه‌عمر سیستمیک کوتاه را امکان‌پذیر نماید. به عنوان مثال، استعمال روزانه یک بار کورتیکواستروئیدها در بسیاری از بیماری‌ها درست به اندازه استعمال متعدد آن، مؤثر است.

۴. باردارای دارو و پانسمان‌های نگاه‌دارنده: یک حامل مناسب، توانایی دارو در نفوذ به لایه‌های خارجی پوست را به حداکثر می‌رساند. به علاوه، مواد حامل به واسطه خصوصیات فیزیکی (اثرات مرطوب‌کننده یا خشک‌کننده) خود، ممکن است تأثیرات درمانی مهمی داشته باشند. پانسمان نگاه‌دارنده (occlusion، استعمال یک پوشش پلاستیکی برای نگاه‌داشتن دارو و حامل آن در تماس نزدیک با پوست)، در به حداکثر رساندن کارایی داروها، فوق‌العاده مؤثر است.



شکل ۱-۶۱. نمودار شماتیک جذب از راه پوست

واکنش به داروهای بیماریهای پوستی

پوست با پاسخ‌های علامتی گوناگون به بسیاری از داروهای سیستمیک واکنش نشان می‌دهد. به علاوه، برخی از خود داروهای بیماری‌های پوستی با واکنش‌های پوستی همراهند. انواع اصلی این واکنش‌ها در جدول ۱–۶۱ خلاصه شده‌اند.

مواد حامل[1] داروهای پوستی

داروهای موضعی معمولاً متشکل از اجزاء فعالی هستند که در یک ماده حامل (که استعمال جلدی را تسهیل می‌کند) ادغام شده‌اند. ملاحظات مهم در انتخاب ماده حامل عبارتند از محلول بودن ماده فعال در حامل؛ سرعت آزادسازی دارو از ماده حامل؛ توانایی هیدراته کردن لایه شاخی پوست توسط حامل و لذا زیاد کردن نفوذ؛ ثبات ماده دارویی موجود در حامل؛ تعاملات شیمیایی و فیزیکی حامل، لایه شاخص و ماده فعال.

محصولات دارویی پوستی بسته به نوع ماده حامل، ممکن است تحت عنوان تنتور، پانسمان مرطوب، لوسیون، ژل، آئروسل، پودر، خمیر، کرم، کف و پماد تقسیم‌بندی شوند. در ترتیب ذکر شده، قابلیت ماده حامل در اجتناب از عمل تبخیر در سطح پوست، افزایش می‌یابد، که این در تنتور و پانسمان مرطوب از همه کمتر و در پماد از همه بیشتر است. به طور کلی، التهاب حاد همراه با ترشح[2]، ایجاد وزیکول و دلمه[3] بهتر است توسط محصولات خشک‌کننده مثل تنتور، پانسمان مرطوب و لوسیون درمان شود، در حالی که التهاب مزمن همراه با خشکی غیرعادی[4] پوسته‌ریزی و ضخیم‌شدن[5] پوست بهتر است با محصولات نرم‌کننده‌تر مثل کرم و پماد تحت درمان قرار گیرد. استعمال تنتور، لوسیون، ژل، کف و آئروسل، بر روی پوست سر و نواحی مودار راحت است. کرم‌های امولسیونه از نوع محوشونده را می‌توان در چین‌های پوستی بدون ایجاد ضایعات ناشی از رطوبت درازمدت[6] مورد استفاده قرار داد.

مواد امولسیون‌ساز برای تهیه محصولات یکنواخت[7] پایدار هنگام آمیختن مایعات غیر قابل ادغام مثل کرم‌های روغن در آب، مورد استفاده قرار می‌گیرند. برخی بیماران دچار تحریک پوستی ناشی از این مواد می‌شوند. جایگزین نمودن محصولی که حاوی آنها نباشد با استفاده از محصولی که غلظت کمتری از آن مواد را دارد، ممکن است مشکل را برطرف کند.

1. vehicles
2. ooze
3. crust
4. xerosis
5. lichenification
6. maceration
7. homogenous

داروهای ضد باکتریایی

محصولات ضد باکتریایی موضعی

داروهای ضد باکتریایی موضعی ممکن است در پیشگیری از عفونت جراحات تمیز، در درمان اولیه جراحات و درماتوزهای عفونی، در کاهش کلنی‌سازی استافیلوکوکی در سوراخ‌های خارجی بینی، در از میان بردن بوی زیر بغل و در معالجه آکنه ولگاریس، سودمند واقع شوند. کارآیی آنتی‌بیوتیک‌ها در این استفاده‌های موضعی یکسان نیست. فارماکولوژی عمومی داروهای ضد میکروبی در فصل‌های ۵۱–۴۳ مورد بحث قرار گرفته است.

برخی از محصولات ضدعفونی‌کننده موضعی، علاوه بر آنتی‌بیوتیک، حاوی کورتیکواستروئید هستند. هیچ شواهد قانع‌کننده‌ای مبنی بر مهار تأثیر ضد باکتریایی آنتی‌بیوتیک‌ها توسط کورتیکواستروئیدهای موضعی، هنگام ادغام کردن این دو در یک محصول، وجود ندارد. در درمان درماتوزهای دچار عفونت ثانویه که معمولاً توسط استرپتوکوک‌ها، استافیلوکوک‌ها یا هر دو، کلونیزه شده‌اند، درمان ترکیبی ممکن است نسبت به درمان کورتیکواستروئید به تنهایی، خود را برتر نشان دهد. استفاده از ترکیبات آنتی‌بیوتیک- کورتیکواستروئید ممکن است جهت درمان درماتیت ناحیه پوشک، اوتیت خارجی و اگزمای دچار زردزخم، مفید باشد.

انتخاب آنتی‌بیوتیک خاص بستگی به تشخیص بیماری و هرگاه که لازم باشد، بستگی به کشت آزمایشگاهی و بررسی حساسیت دارویی نمونه‌های بالینی خواهد داشت. پاتوژن‌های جداشده از اکثر درماتوزهای عفونی، استرپتوکوک‌های بتاهمولیتیک گروه A، *استافیلوکوک طلایی* یا هر دو هستند. پاتوژن‌های موجود در زخم‌های جراحی، آنهایی هستند که در محیط مربوطه وجود داشته‌اند. از این لحاظ، اطلاعات راجع به الگوهای منطقه‌ای مقاومت دارویی، در انتخاب ماده دارویی درمانی، مهم هستند. محصولات ضدباکتریایی موضعی از پیش‌بسته‌بندی شده که حاوی آنتی‌بیوتیک‌های متعددند، در دوزهای ثابت و بالاتر از آستانه درمانی موجود هستند. این محصولات، مزایای کارایی در عفونت‌های مرکب، پوشش وسیعتر عفونتهای ناشی از پاتوژن‌های غیرمشخص و تأخیر در پیدایش مقاومت میکروبی نسبت به هر جزء واحد آنتی بیوتیک را به همراه دارند.

جدول ۱-۶۱. واکنش‌های پوستی موضعی به درمان‌های موضعی

نوع واکنش	مکانیسم	توضیح
خارش	غیرآلرژیک	شایع‌ترین واکنش موضعی
تحریک‌پذیری نسبت به نور[1]	غیرآلرژیک	سمیت نور؛ معمولاً در اثر تماس با اشعه UVA
درماتیت آلرژیک تماسی	آلرژیک	افزایش حساسیت تأخیری نوع IV
درماتیت تماسی ناشی از آلرژی به نور	آلرژیک	افزایش حساسیت تأخیری نوع IV؛ معمولاً در اثر تماس با اشعه UVA
کهیر تماسی ایمونولوژیک	آلرژیک	افزایش حساسیت فوری نوع I با واسطه IgE؛ ممکن است باعث آنافیلاکسی شود.
کهیر تماسی غیرایمونولوژیک	غیرآلرژیک	شایع‌ترین کهیر تماسی؛ بدون حساس شدگی قبلی اتفاق می‌افتد.

1) photoirritation

باسیتراسین و گرامیسیدین

باسیتراسین[1] و گرامیسیدین[2]، آنتی‌بیوتیک‌های پپتیدی هستند که علیه ارگانیسم‌های گرم مثبت مثل استرپتوکوک‌ها، پنوموکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها فعال هستند. به علاوه، اکثر کوکسی‌های بی‌هوازی، نایسریاها، باسیل کزاز و باسیل دیفتری به آنها حساس هستند. باسیتراسین به تنهایی یا همراه با نئومایسین، پلی‌میکسین B (یا هر دو) در یک پایه پمادی ادغام می‌گردد. استفاده از باسیتراسین در سوراخ‌های قدامی بینی، کلنی‌های ایجاد شده توسط استافیلوکوک‌های پاتوژن را به طور موقتی کاهش می‌دهد. به دنبال مصرف درازمدت، ممکن است مقاومت میکروبی ایجاد شود. سندرم کهیر تماسی ناشی از باسیتراسین (که ممکن است با آنافیلاکسی همراه باشد) به ندرت ایجاد می‌شود. درماتیت تماسی آلرژیک شایع ولی کهیر تماسی آلرژیک ایمونولوژیک نادر است. باسیتراسین جذب ضعیفی از پوست دارد، بنابراین سمیت سیستمیک به ندرت ایجاد می‌شود.

گرامیسیدین فقط جهت مصرف موضعی، در ترکیب با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مثل نئومایسین، پلی‌میکسین، باسیتراسین و نیستاتین موجود است. سمیت سیستمیک استفاده از این دارو را به مصرف موضعی محدود نموده است. میزان بروز حساسیت پس از استعمال موضعی در غلظت‌های درمانی، فوق‌العاده کم است.

موپیروسین

موپیروسین[3] (پسودومونیک اسید A) از لحاظ ساختمانی با سایر داروهای ضد باکتریایی موضعی موجود حال حاضر، غیرمرتبط است. اکثر باکتری‌های هوازی گرم مثبت، شامل *استافیلوکوک طلایی* مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، نسبت به موپیروسین، حساس هستند (فصل ۵۰ را ببینید). این دارو در درمان زرد زخم ناشی از *استافیلوکوک طلایی* و استرپتوکوک‌های بتاهمولیتیک گروه A مؤثر است.

استفاده از پماد داخل بینی موپیروسین جهت رفع حالت ناقلی *استافیلوکوک طلایی* در بینی، ممکن است همراه با تحریک غشاهای مخاطی ناشی از ماده حامل پلی‌اتیلن گلیکول باشد. پس از استعمال موضعی موپیروسین به پوست سالم، جذب سیستمیک محسوسی رخ نمی‌دهد.

رتاپامولین

رتاپامولین (Altabax) یک مشتق نیمه‌صناعی پلروموتیلین است که در درمان عفونت سطحی و بدون عارضه پوست بر اثر استرپتوکوک بتا- همولیتیک گروه A و *استافیلوکوک طلایی* (به جز MRSA) به کار می‌رود. پماد رتاپامولین موضعی ۱٪ در بزرگسالان و اطفال بالای ۹ ماه برای درمان زردزخم استفاده می‌شود. دارو دو بار در روز به مدت ۵ روز تجویز می‌شود. رتاپامولین به خوبی تحمل می‌شود و تنها در برخی موارد، تحریک موضعی در محل درمان ایجاد می‌کند. درماتیت تماسی آلرژیک گزارش شده است اما عارضه ناشایعی است.

سولفات پلی‌میکسین B

پلی‌میکسین B یک آنتی‌بیوتیک پپتیدی مؤثر علیه ارگانیسم‌های گرم منفی، شامل *پسودومونا آئروژینوزا*، *اشریشیا کولی*، آنتروباکتر و کلبسیلا است. اکثر سویه‌های پروتئوس و سراتیا، همچنین همگی ارگانیسم‌های گرم مثبت، مقاوم هستند. محصولات موضعی ممکن است در یک پایه محلول یا پماد ادغام شده باشند. ترکیبات آنتی‌بیوتیک از پیش‌آمادهٔ متعددی حاوی پلی‌میکسین B در دسترس هستند. دستیابی به غلظت‌های سرمی قابل اندازه‌گیری در نتیجه استعمال موضعی مشکل است، اما دوز کل روزانه استعمال شده به پوست برهنه شده یا جراحات باز

1. bacitracin
2. gramicidin
3. mupirocin

نبایستی از ۲۰۰ میلی‌گرم تجاوز کند تـا احتمـال سـمیت عصـبی و سمیت کلیوی کاهش یابـد، درماتیـت تماسـی آلرژیـک نسـبت بـه سولفات پلی‌میکسین B موضعی، غیر شایع است.

نئومایسین و جنتامایسین

نئومایسین و جنتامایسین آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزید فعال علیه ارگانیسم‌های گرم منفی، شامل *اشریشیاکولی*، *پروتئوس*، *کلبسیلا* و *انتروباکتر* هستند. جنتامایسین به‌طور کلـی نسـبت بـه نئومایسـین، فعالیـت بیشـتری علیـه *پسـودوموناآئروژینـوزا* دارد. جنتامایسـین همچنین علیه استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌هـای بتـا همولیتیـک گروه A فعالتر است. باید از مصـرف موضعـی وسـیع جنتامایسـین، مخصوصاً در محیط بیمارستان اجتناب شود تـا پیـدایش ارگانیسـم-های مقاوم به جنتامایسین کند شود.

نئومایسین هم به تنهایی و هـم در ترکیـب بـا پلـی‌میکسـین، باسیتراسین و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، در محصولات موضعی متعـددی موجود است؛ همچنین به صورت یک پودر استریل جهـت مصـرف موضعی در دسترس است، جنتامایسـین بـه صـورت پمـاد یـا کـرم موجود است.

استعمال موضعی نئومایسین به ندرت غلظت‌های سرمی قابـل تشخیص ایجاد می‌کند. اما در مورد جنتامایسین، غلظت‌های سرمی ۱-۱۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر، در صـورت اسـتعمال دارو بـه شـکل مخلوط با آب در نواحی برهنه شده وسیع از پوست (مثلاً در بیماران دچار سوختگی) ممکن خواهد بود. هر دو دارو محلول در آب بوده و عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌شوند. نارسـایی کلیـوی ممکـن اسـت تجمع این آنتی‌بیوتیک‌ها در بدن را باعث شده و منجـر بـه سـمیت کلیوی، سمیت عصبی و سمیت شنوایی شود.

نئومایسین مخصوصاً اگر برای درماتوزهـای اگزمـاتو اسـتعمال شود یا در یک حامل پمادی ادغام شده باشد، به طور شایعی ایجـاد درماتیت تماسی آلرژیک می‌کند. در صـورت بـروز حسـاس‌شـدگی، حساسـیت متقابـل[1] نسـبت بـه استرپتومایسـین، کانامایسـین، پارومومایسین و جنتامایسین ممکن خواهد بود.

آنتی‌بیوتیک‌های موضعی در آکنه

چندین آنتی‌بیوتیک سیستمیک که در درمان آکنه ولگاریس مرسوم بوده‌اند، مشخص گردیده که در صورت استعمال موضعی مؤثر واقـع خواهند شد. در حال حاضر، دو آنتی‌بیوتیـک بـه ایـن منظـور مـورد مصرف قرار می‌گیرند: کلیندامایسین فسـفات و پایـهٔ اریترومایسـین میزان تاثیر درمان موضعی، کمتر از مقـدار حاصـله توسـط مصـرف سیستمیک همان آنتی‌بیوتیک است. لذا، درمان موضعی برای موارد خفیف تا متوسط آکنه التهابی مناسب است.

کلیندامایسین

کلیندامایسین در آزمایشگاه علیه *پروپیـونی بـاکتریوم آکـنس* فعـال است؛ این امر به عنوان مکانیسم تأثیر سودمند آن در درمـان آکنـه فرض شده اسـت. حـدودا ۱۰٪ از یـک دوز اسـتعمال شـده جـذب می‌گردد و موارد نادر اسهال خونی و کولیت غشای کـاذب متعاقـب مصرف موضعی گـزارش شـده اسـت. مـاده حامـل هیـدروالکلی و فرمولاسیون کـف آن (Evoclin) ممکـن اسـت سـبب خشـکی و تحریـک پوسـت، همـراه بـا شـکایات سـوزش و گـزش شـود. فرمولاسیون‌های ژل با پایه آب و فرمولاسیون لوسیونی، به خـوبی تحمل می‌شوند و ایجاد تحریک پوستی کمتری می‌کنند. درماتیـت تماسی آلرژیک شایع نیسـت. کلیندامایسـین همچنـین در ژل‌هـای موضعی با ترکیـب ثابـت همـراه بـا بنزویـل پراکسـید (Acanya, BenzaClin , Duac, Onexton) و همراه با ترتینویین (Velitin, Ziana) موجود می‌باشد.

اریترومایسین

در محصولات موضعی، از پایه اریترومایسین بـه جـای یـک نمـک جهت تسهیل نفوذ دارو استفاده مـی‌شـود. اگرچـه مکانیسـم عمـل اریترومایسین موضعی در آکنه ولگاریس التهابی نامعلوم است، تصور می‌شود که ناشی از اثرات مهارکننـده آن روی *پروپیـونی بـاکتریوم آکنس* باشد. یکی از عوارض درمان موضعـی، پیـدایش سـویه‌هـای مقاوم به آنتی‌بیوتیک ارگانیسم‌ها (از جمله استافیلوکوک‌هـا) اسـت. اگر این امر در همراهی با یک عفونت بالینی روی دهد، مـی‌بایـد از ادامه اریترومایسین موضعی صرف‌نظر کرده و درمان مناسب آنتـی-بیوتیکی به صورت سیستمیک آغـاز گـردد. واکـنش‌هـای موضعـی نامطلوب می‌تواند مشتمل بر احساس سوزش در زمان استعمال دارو و خشکی و تحریک پوست باشـد. ژل موضعـی بـا پایـه آب، کمتـر خشک‌کننده است و ممکـن اسـت بهتـر تحمـل گـردد. حساسـیت تماسی آلرژیک غیر شایع است. اریترومایسین همچنین بـه صـورت یک محصول ترکیبی ثابت با بنزویل پراکسید (بنزامایسین)، جهـت درمان موضعی آکنه ولگاریس موجود است.

مترونیدازول

مترونیدازول موضعی در درمان آکنه روزآسه مـؤثر اسـت. مکانیسـم عمل نامشخص بوده، اما ممکن است در ارتبـاط بـا تـأثیرات مهـار کننده مترونیدازول بر روی *دمـودکس بـروس*[2] یـا بـه عنـوان یـک

1. cross- sensitivity

2. demodex brevis

داروی ضد التهاب از طریق اثر مستقیم بر روی عملکرد سلولی نوتروفیل‌ها باشد. نشان داده شده که مترونیدازول خوراکی در گونه‌های آسیب‌پذیر از جوندگان، سرطان‌زا است و لذا مصرف موضعی در طی بارداری و توسط مادران شیرده و کودکان توصیه نمی‌شود.

تأثیرات موضعی نامطلوب ژل بر پایه آب (MetroGel) عبارتند از خشکی، سوزش و گزش. فرمولاسیون‌های کمتر خشک‌کننده ممکن است بهتر تحمل شوند (Noritate Cream, MetroLotion, Metro Cream) در به کارگیری مترونیدازول در محل‌های نزدیک چشم باید احتیاط نمود، چرا که ممکن است موجب اشک‌ریزش شدید گردد.

ایورمکتین

ایورمکتین موضعی بصورت کرم ۱ درصد (Soolantra) جهت درمان ضایعات التهابی روزآسه موجود است. ایورمکتین خوراکی فعالیت ضدانگلی علیه مایت‌های دمودکس دارد. احتمالاً این دارو اثر ضدالتهابی نیز دارا می‌باشد. استفاده موضعی آن بخوبی تحمل می‌شود و فقط گاهی از سوزش و تحریک شکایت می‌شود.

سدیم سولفاستامید

سولفاستامید موضعی به تنهایی به صورت یک لوسیون ۱۰٪ (Klaron) و یک محلول شستشوی ۱۰٪ (Ovace) و نیز در محصولات متعدد به همراه سولفور برای درمان آکنه ولگاریس و روزآسه موجود است. تصور می‌شود مکانیسم اثر آن مربوط به مهار *P acnes* باشد که به وسیله مهار رقابتی مصرف اسید p-آمینوبنزوئیک اعمال می‌گردد. تقریبا ۴٪ از سولفاستامید موضعی، از طریق پوست جذب می‌شود و لذا مصرف آن در بیماران دچار بیش‌حساسیتی شناخته شده به سولفونامیدها ممنوع است.

داپسون

داپسون موضعی به شکل ژل ۵٪ و ۷/۵٪ (Aczone) جهت درمان آکنه ولگاریس در دسترس است. مکانیسم عمل آن مشخص نیست. مصرف این دارو توسط بیماران مبتلا به کمبود G6PD از لحاظ بالینی با کم‌خونی یا همولیز آشکار همراه نیست، اما به هر حال، کاهش اندکی در هموگلوبین احتمالاً ناشی از همولیز خفیف در بیماران مبتلا به کمبود G6PD مشاهده شده است. مواردی از مت‌هموگلوبینی در همراهی با مصرف ژل موضعی داپسون گزارش شده است و از تجویز آن جهت بیماران مبتلا به مت‌هموگلوبینی ایدیوپاتیک یا مادرزادی باید اجتناب شود. عوارض جانبی موضعی عبارتند از خشکی خفیف، چرب شدن[1]، قرمزی، و پوسته ریزی پوست[2] مصرف بنزوییل پروکسید به دنبال ژل داپسون ممکن است به طور موقت منجر به تغییر رنگ‌گذرای پوست و مو به رنگ زرد می‌شود.

داروهای ضد قارچ

درمان عفونت‌های قارچی سطحی ناشی از قارچهای درماتوفیتی را می‌توان به طرق زیر انجام داد: (۱) توسط داروهای ضدقارچ موضعی مثل کلوتریمازول، افیناکونازول، لولیکونازول، میکونازول، سرتاکونازول، اکونازول،کتوکونازول، نافتیفین، تولنفتات، اکسی‌کونازول، سولکونازول، سیکلو پیروکس اولامین و تربینافین، سوتاکونازول، بوتنافین یا (۲) توسط مصرف داروهای خوراکی مثل تربینافین، گریزئوفولوین، فلوکونازول و ایتراکونازول. مکانیسم‌های اثر آنها در فصل ۴۸ شرح داده شده‌اند. عفونت‌های سطحی ناشی از گونه‌های *کاندیدا* را می‌توان با استعمال موضعی کلوتریمازول، میکونازول، اکونازول، کتوکونازول، نیستاتین، اکسی‌کونازول، سیکلوپیروکس اولامین یا آمفوتریسین B درمان نمود.

محصولات ضد قارچ موضعی

مشتقات آزول موضعی

ایمیدازول‌های موضعی که در حال حاضر شامل کلوتریمازول، اکونازول، کتوکونازول، لولیکونازول، میکونازول، اکسی‌کونازول، سولکونازول و سرتاکونازول هستند، طیف فعالیت وسیعی علیه درماتوفیت‌ها (*اپیدرموفیتون میکروسپوروم، تریکوفیتون*) و مخمرها، شامل *کاندیدا آلبیکانس* و *پیتیروسپوروم اربیکولار* دارند (فصل ۴۸).

میکونازول (Micatin ,Monistat) جهت استعمال موضعی به صورت کرم یا لوسیون و به صورت کرم یا شیاف واژنی جهت مصرف در کاندیدیاز ولوواژینال موجود است. کلوتریمازول (Lotrimin, Mycelex) برای استعمال موضعی بر روی پوست به صورت کرم یا لوسیون و همچنین کرم و قرص‌های واژنی برای استفاده در کاندیدیاز ولوواژینال موجود است.

افیناکونازول (Jublia) بصورت محلول ۱۰٪ جهت درمان اونیکومایکوز ناخن‌های پا موجود است. استفاده از آن بر روی ناخن‌های مبتلا را باید تا ۴۸ هفته ادامه داد. میزان درمان کامل در کارآزمایی‌های بالینی بین ۱۵٪ تا ۱۸٪ می‌باشد. اکونازول (Spectazole) به صورت کرم جهت استعمال موضعی موجود

1. oiliness
2. skin peeling

است. اکسیکونازول (Oxistat) به شکل کرم و لوسیون جهت استفاده موضعی در دسترس است. کتوکونازول (Nizoral) به صورت کرم برای درمان موضعی درماتوفیتوز و کاندیدیاز و همچنین به صورت شامپو برای درمان درماتیت سبورئیک موجود است. لولیکونازول (Luzu) بصورت کرم در دسترس است. سولکونازول (Exeluderm) به صورت یک کرم یا محلول در دسترس است. سرتاکونازول (Ertaczo) به صورت کرم موجود است. ترکیبات ثابت ضدقارچ- کورتیکواستروئید موضعی، جهت رفع سریعتر علایم، نسبت به مصرف داروی ضد قارچ به تنهایی، عرضه شده‌اند. کرم کلوتریمازول- بتامتازون دی‌پروپیونات (Lotrisone) یک چنین نمونه‌ای است.

استعمال روزانه یک یا دو بار به ناحیه درگیر، عموماً ظرف ۳-۲ هفته منجر به رفع عفونت‌های سطحی درماتوفیت خواهد شد، اگر چه مصرف دارو باید تا اثبات ریشه‌کن شدن ارگانیسم ادامه یابد. با مصرف هر یک از این داروها به صورت استعمال روزانه سه یا چهار بار، می توان کاندیدیاز چین‌های پوستی و ناخن را به نحو مؤثری درمان نمود. درماتیت سبوره‌ای می‌باید با استعمال روزانه دو بار کتوکونازول تا زمان دستیابی به سلامت بالینی، درمان شود.

واکنش‌های موضعی نامطلوب نسبت به ایمیدازول‌ها ممکن است شامل احساس گزش، خارش، اریتم و تحریک موضعی باشد، درماتیت تماسی آلرژیک شایع نیست.

سیکلوپیروکس اولامین

سیکلوپیروکس اولامین (Ciclopirox olamine) یک داروی صناعی ضد قارچ وسیع الطیف، واجد فعالیت مهارکننده علیه درماتوفیت‌ها، گونه‌های *کاندیدا* و *پیتیروسپوروم اوربیکولار* است. ظاهراً این دارو، برداشت مواد پیش‌ساز ساخت ماکرومولکول‌ها را مهار می‌کند؛ محل اثر احتمالاً غشای سلولی قارچی است.

بررسی‌های فارماکوکینتیک حاکی از آن هستند که ۲-۱٪ از دوز دارو، هنگام استعمال محلول در ناحیه پشت و زیر یک پانسمان نگاه‌دارنده جذب می‌شود. سیکلوپیروکس اولامین به صورت کرم یا لوسیون ۱٪ (Loprox) جهت درمان موضعی درماتومیکوز، کاندیدیاز و تینه‌آ ورسیکالر موجود است. میزان بروز واکنش‌های نامطلوب کم بوده است. خارش و تشدید بیماری بالینی گزارش شده‌اند. پتانسیل بروز حساسیت تماسی آلرژیک به صورت تأخیری کم است.

سیکلوپیروکس اولامین موضعی ۸٪ (Penlace nail lacquer) جهت درمان اونیکومیکوز خفیف تا متوسط ناخن‌های دست‌وپا تأیید شده است. اگرچه دارو به خوبی و با عوارض جانبی مختصر تحمل می‌شود، اما میزان‌های علاج کلی در کارآزمایی‌های بالینی بین ۵/۵٪ تا ۸/۵٪ هستند.

تاوابورول

تاوابورول اولین داروی ضد قارچ از گروه اگزابورول[1] که جهت درمان اونیکومایکوز ناخن‌های پا مورد تأیید قرار گرفته است. تاوابورول با مهار کردن ریبونوکلئیک اسید سنتتاز ناقل آمینواسیل، ساخت پروتئین قارچی را متوقف می‌کند. این دارو بصورت محلول ۵٪ (Kerydin) که باید روزی یک‌بار و به‌مدت ۴۸ هفته در ناخن‌های مبتلا استفاده شود در دسترس است. میزان درمان کامل در کارآزمایی‌های بالینی بین ۶/۵٪ تا ۹/۱٪ می‌باشد.

آلیل آمین‌ها: نفتیفین و تربینافین

نفتیفین هیدروکلرید و تربینافین (Lamisil) آلیل‌آمین‌هایی هستند که علیه درماتوفیت‌ها بسیار فعال ولی علیه مخمرها کمتر مؤثر هستند. فعالیت ضد قارچ به دلیل مهار انتخابی اسکوالن اپوکسیداز است که یک آنزیم کلیدی برای ساخت ارگوسترول می‌باشد (شکل ۱-۴۸ را ببینید).

این داروها به شکل کرم‌های ۱٪ و اشکال دیگر جهت درمان موضعی درماتوفیتوز و به صورت دوبار در روز به مدت ۲-۱ هفته به کار می‌روند. عوارض جانبی عبارتند از آزردگی موضعی، احساس سوزش، و اریتم. از تماس دارو با غشاهای مخاطی باید اجتناب کرد.

بوتنافین

بوتنافین[2] هیدروکلراید (Mentax) یک بنزیل‌آمین است که ساختمانی وابسته به آلیل‌آمین‌ها دارد. بوتنافین (همانند آلیل‌آمین‌ها) اپوکسیداسیون اسکوالن را مهار می‌کند و لذا مانع از ساخت ارگوسترول (جزء اساسی در غشاهای سلولی قارچ) می‌شود. بوتنافین به صورت کرم ۱٪ با دستور مصرف یکبار در روز برای درمان درماتوفیتوز سطحی در دسترس است.

تولنفتات

تولنفتات[3] یک ترکیب ضدقارچ صناعی است که به طور موضعی علیه عفونت‌های درماتوفیت ناشی از *اپیدرموفیتون*، *میکروسپوروم* و *تریکوفیتون* مؤثر است. همچنین این دارو علیه *پیتروسپوروم اوربیکولار*، (اما نه علیه *کاندیدا*)، فعال است.

---

1. oxaborole
2. butenafine
3. tolnaftate

در تولنفتات (Aftate, Tinactin) به شکل کرم، محلول، پودر یا پودر آئروسل جهت استعمال روزانه دوبار به محل‌های دچار عفونت، در دسترس است. عود متعاقب قطع درمان شایع بوده و عفونتهای کف دست، کف پا و ناخنها معمولاً به تولنفتات تنها، پاسخ نمی‌دهند. پودر یا پودر آئروسل را می‌توان متعاقب درمان اولیه در بیماران مستعد عفونتهای تیناً، به طور مزمن مورد استفاده قرار داد. تولنفتات عموماً خوب تحمل می‌شود و به‌ندرت سبب تحریک پوستی یا درماتیت تماسی آلرژیک می‌گردد.

نیستاتین و آمفوتریسین B

نیستاتین و آمفوتریسین B، جهت درمان موضعی عفونتهای *کاندیدا آلبیکانس* مفید هستند، اما علیه درماتوفیت‌ها تأثیری ندارند. مصرف نیستاتین محدود به درمان موضعی عفونت‌های پوستی و مخاطی *کاندیدا* است، زیرا طیف اثر باریک و جذب مختصری از دستگاه گوارش (متعاقب مصرف خوراکی) دارد. آمفوتریسین B طیف ضد قارچ وسیعتری دارد و به صورت داخل وریدی جهت درمان بسیاری از میکوزهای سیستمیک مصرف می‌شود (فصل ۴۸) و به میزان کمتری در درمان عفونت‌های پوستی *کاندیدا* مورد استفاده قرار می‌گیرد.

دوز توصیه شده از محصولات موضعی نیستاتین جهت درمان کاندیدیاز چین‌های پوستی و ناخن، استعمال روزانه، ۲ یا ۳ بار است. کاندیدیاز دهان (برفک) با نگاه داشتن ۵mL (شیرخواران ۲mL) از سوسپانسیون خوراکی نیستاتین در دهان به مدت چند دقیقه، روزانه چهار بار و سپس بلع آن، درمان می‌شود. یک درمان دیگر جهت برفک، نگاه داشتن یک قرص واژینال در دهان تا حل شدن آن، روزانه ۴ بار، است. کاندیدیاز عودکننده یا مقاوم ناحیه‌ی اطراف مقعد، واژن، فرج[1]، ناحیه پوشک، ممکن است به نیستاتین خوراکی، ۰/۵–۱ میلیون واحد در بزرگسالان (۱۰۰،۰۰۰ واحد در کودکان) روزانه ۴ بار، به‌علاوه درمان موضعی، پاسخ دهد. کاندیدیاز ولوواژینال را می‌توان با داخل نمودن یک قرص واژنی، روزانه دو بار به مدت ۱۴ روز، سپس هر شب به مدت ۲۱–۱۴ روز دیگر، درمان نمود.

آمفوتریسین B (Fungizone) جهت مصرف موضعی به شکل کرم، و لوسیون موجود است. دوز توصیه شده جهت درمان کاندیدیاز چین‌های پوستی و ناخن، استعمال روزانه دو تا چهار بار به ناحیه گرفتار است.

عوارض جانبی ناشی از مصرف خوراکی نیستاتین عبارتند از تهوع خفیف، اسهال و گاهی اوقات استفراغ. مصرف موضعی تحریک‌کننده نیست و بیش‌حساسیتی تماسی آلرژیک فوق‌العاده نادر است. آمفوتریسین B موضعی به خوبی تحمل می‌شود و تنها گاهی اوقات به طور موضعی تحریک‌کننده است. این دارو می‌تواند موجب زردرنگ شدن موقت پوست، مخصوصاً هنگام استفاده از حامل کرم آن، شود.

داروهای ضد قارچ خوراکی

مشتقات خوراکی آزول

مشتقات آزول که در حال حاضر جهت درمان خوراکی عفونت‌های کاندیدا و درماتوفیت موجود هستند، عبارتند از فلوکونازول (Diflucan) و ایتراکونازول (Sporanox). همان‌طور که در فصل ۴۸ مورد بحث قرار گرفت، مشتقات ایمیدازول با تأثیر روی نفوذپذیری غشاء سلولی سلول‌های حساس، از طریق تغییر بیوسنتز لیپیدها مخصوصاً استرول‌ها در سلول قارچ، عمل می‌نماید.

فلوکونازول و ایتراکونازول در درمان عفونت‌های سطحی ناشی از *اپیدرموفیتون*، *میکروسپوروم*، گونه‌های *تریکوفیتون* و *کاندیدا* مؤثر هستند. تیناً ورسیکالر به دوره‌های کوتاه‌مدت آزول‌های خوراکی پاسخ می‌دهد.

فلوکونازول متعاقب مصرف خوراکی به خوبی جذب شده نیمه-عمر پلاسمایی معادل ۳۰ ساعت دارد. با توجه به این نیمه‌عمر طولانی، دوز روزانه ۱۰۰mg جهت درمان کاندیدیاز جلدی به مخاطی کافی است؛ در مورد عفونت‌های درماتوفیت، دوزهای یک روز در میان کافی است. نیمه‌عمر پلاسمایی ایتراکونازول مشابه فلوکونازول بوده، غلظت‌های درمانی قابل ردیابی تا ۲۸ روز پس از ختم درمان در لایه شاخی حفظ می‌شوند. ایتراکونازول با دوز ۲۰۰mg روزانه همراه با غذا (برای افزایش جذب) به مدت ۳ ماه متوالی برای درمان اونیکومایکوز مؤثر بوده است. گزارشات اخیر از نارسایی قلبی در بیمارانی که ایتراکونازول برای اونیکومیکوز می‌گیرند موجب این توصیه شده است که دارو برای درمان اونیکومیکوز به بیماران مبتلا به اختلال عملکرد بطنی داده نشود. به‌علاوه، ارزیابی روتین عملکرد کبدی در بیمارانی که به علت اونیکومیکوز ایتراکونازول می‌گیرند توصیه شده است.

تجویز آزول‌های خوراکی به همراه میدازولام یا تریازولام موجب افزایش غلظت‌های پلاسمایی شده و ممکن است موجب تقویت و طولانی‌تر شدن اثر آرامبخش- خواب‌آور این داروها شود. تجویز همزمان با مهارکننده‌های HMG- CoA ردوکتاز موجب خطر قابل توجه رابدومیولیز شده است. *بنابراین، تجویز آزول‌های خوراکی به همراه میدازولام، تریازولام، یا مهارکننده‌های ردوکتاز کنتراندیکه است.*

1. vuive

گریزئوفولوین

گریزئوفولوین از راه خوراکی علیه عفونت‌های درماتوفیت ناشی از *اپیدرموفیتون*، *میکروسپوروم* و *تریکوفیتون* مؤثر است و علیه *کاندیدا* و *پیتیروسپوروم اوربیکولار* تاثیری ندارد. مکانیسم اثر ضدقارچ گریزئوفولین به طور کامل شناخته نشده، اما این دارو تنها بر سلول‌های در حال رشد مؤثر است.

متعاقب مصرف خوراکی یک گرم از گریزئوفولوین میکرونیزه[1]، دارو را می توان ۸-۴ ساعت بعد در لایه شاخی شناسایی نمود. تقلیل اندازه ذرات دارو، جذب آن را بسیار افزایش می‌دهد. محصولات حاوی کوچکترین اندازه ذرات، موسوم به "اولترامیکرونیزه" هستند. گریزئوفولوین اولترامیکرونیزه با نصف دوز داروی میکرونیزه، به غلظت پلاسمایی معادل زیستی آن می‌رسد. به علاوه، حل کردن گریزئوفولوین در پلی‌اتیلن گلیکول، جذب را افزایش می‌دهد. گریزئوفولوین میکرونیزه به صورت قرص‌های ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرمی، و داروی اولترامیکرونیزه به صورت قرص‌های ۱۲۵، ۱۶۵، ۲۵۰ و ۳۳۰ میلی‌گرمی و کپسول‌های ۲۵۰ میلی‌گرمی موجود است.

دوز معمول بزرگسالان از شکل میکرونیزه دارو، روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم در یک یا چند دوز منقسم همراه با وعده غذایی است؛ گاهی اوقات برای درمان عفونت‌های مقاوم، روزانه ۱ گرم لازم است. دوز کودکان، ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت روزانه، در دوز واحد یا دوزهای منقسم همراه با وعده غذایی است. سوسپانسیون خوراکی جهت مصرف در کودکان موجود است.

گریزئوفولوین جهت درمان عفونت‌های تینه‌آ در پوست سر و پوست صاف (فاقد مو)، حداکثر تأثیر را دارد. به طور کلی، عفونت‌های پوست سر طی ۶-۴ هفته درمان جواب می‌دهند و عفونت‌های پوست صاف و بی‌مو، ظرف ۴-۳ هفته جواب خواهند داد. عفونت‌های درماتوفیت ناخنها فقط به درمان طولانی مدت با گریزئوفولوین جواب می‌دهند. ناخنهای دست ممکن است به ۶ ماه درمان پاسخ دهند، در حالی که عفونت ناخنهای پا مقاومتر بوده و شاید نیاز به ۱۸-۸ ماه درمان داشته باشند؛ عود تقریباً همیشه روی می‌دهد.

عوارض جانبی دیده شده در درمان با گریزئوفولوین عبارتند از سردرد، تهوع، استفراغ، اسهال، حساسیت به نور، نوریت محیطی و گاهی اوقات اغتشاش ذهنی[2]. گریزئوفولوین از یک کپک پنی‌سیلیوم گرفته می‌شود و ممکن است حساسیت متقاطع با پنی‌سیلین ایجاد شود. مصرف آن در بیماران مبتلا به پورفیری یا نارسایی کبدی یا آنها که سابقه واکنش‌های حساسیتی در برابر آن را دارند، ممنوع است. بی‌خطر بودن آن برای مصرف در دوران بارداری به اثبات نرسیده است. گاهی اوقات لکوپنی و پروتئینوری گزارش شده است، بنابراین، در بیماران تحت درمان درازمدت، ارزیابی معمول دستگاه‌های کبدی، کلیوی و خونساز توصیه می‌شود. فعالیت ضد انعقادی کومارین ممکن است توسط گریزئوفولوین تغییر یابد و ممکن است نیاز به تنظیم دوز داروی ضد انعقاد باشد.

تربینافین

تربینافین (بالاتر توضیح داده شد) به صورت خوراکی جهت درمان اونیکومایکوز مؤثر است. دوز پیشنهادی خوراکی شامل ۲۵۰mg روزانه برای ۶ هفته در عفونت‌های ناخن دست و ۱۲ هفته برای عفونت‌های ناخن پا است. بیمارانی که برای اونیکومایکوز تربینافین می‌گیرند باید از طریق ارزیابی‌های دوره‌ای آزمایشگاهی از نظر اختلال عملکرد کبدی احتمالی پایش شوند. موارد نادری از نارسایی کبدی در اثر استفاده از تربینافین خوراکی رخ داده است؛ بنابراین، تجویز آن در بیماران مبتلا به بیماری کبدی فعال یا مزمن توصیه نمی‌شود.

داروهای ضد ویروسی موضعی

آسیکلوویر، والاسیکلوویر، پن‌سیکلوویر و فام‌سیکلوویر

آسیکلوویر، والاسیکلوویر، پن‌سیکلوویر و فام‌سیکلوویر آنالوگ‌های صناعی گوانین هستند که علیه اعضاء خانواده ویروس‌های هرپس، از جمله HSV ۱ و ۲، فعالیت مهارکننده دارند. مکانیسم عمل، اندیکاسیون‌ها و موارد مصرف این داروها جهت درمان عفونت‌های پوستی، در فصل ۴۹ شرح داده شده‌اند.

آسیکلوویر موضعی (Zovirax) به صورت پماد ۵٪ و قرص بوکال ۵۰ میلی‌گرمی قابل تهیه است، پن‌سیکلوویر موضعی (Denavir) به صورت کرم ۱٪ برای درمان عفونت ویروس هرپس سیمپلکس عودکننده دهان و لب در بزرگسالان دچار نقص ایمنی در دسترس است. واکنش‌های موضعی نامطلوب نسبت به آسیکلوویر و پن‌سیکلوویر عبارتند از خارش و درد خفیف همراه با سوزش یا گزش گذرا.

تعدیل کننده‌های ایمنی

ایمی‌کیمود (Imiquimod)

ایمی‌کیمود به شکل کرم ۵٪ (Aldara) یک تعدیل کننده ایمنی است که برای درمان زگیل‌های ناحیه تناسلی خارجی و دور مقعد در

1. microsize
2. mental confusion

بزرگسالان، کراتوزهای آکتینیک در صورت و سر، و کارسینوم‌های سلول بازال (که با بیوپسی ثابت شده) بر روی تنه، گردن و اندام‌ها به تأیید رسیده است. کرم با غلظت کم‌تر ۲/۵٪ و ۳/۷۵٪ (زیکلارا) جهت درمان کراتوزهای آکتینیک سر و صورت در دسترس است. مکانیسم اثر آن به طور کامل شناسایی نشده، اما تصور می‌شود مربوط به تحریک سلول‌های تک هسته‌ای محیطی برای آزاد کردن اینترفرون آلفا و تحریک ماکروفاژها برای تولید اینترلوکین‌های ۱، ۶، ۸ و عامل نکروز تومور آلفا (TNF – α) باشد.

ایمی‌کیمود باید ۳ بار در هفته بر روی زگیل استعمال شود و پیش از شستشو با آب و صابون ملایم، به مدت ۶ تا ۱۰ ساعت بر روی ضایعه باقی بماند. درمان را باید تا نابودی تمامی زگیلها ادامه داد، اما کل دوره درمان نباید فراتر از ۱۶ هفته باشد. درمان توصیه شده کراتوزهای آکتینیک مشتمل است بر استعمال هفته‌ای دو بار از کرم ۵٪ بر روی ناحیه مجاور درگیری یا مصرف شبانه کرم ۲/۵٪ یا ۳/۷۵٪. کرم تقریباً بعد از ۸ ساعت با آب و صابون ملایم شسته شود. درمان کارسینوم سطحی سلول بازال، شامل استعمال کرم ۵٪ پنج بار در هفته بر روی تومورها و حاشیه ۱ سانتیمتری از پوست دور آن، به مدت یک دوره ۶ هفته‌ای است.

جذب از راه پوست ناچیز بوده و کمتر از ۹٪ از دارو پس از یکبار استعمال، جذب می‌گردد. عوارض جانبی آن مشتمل بر واکنش‌های التهابی موضعی، از جمله خارش، اریتم و اروزیون سطحی است.

تاکرولیموس و پیمکرولیموس

تاکرولیموس (Protopic) و پیمکرولیموس[1] (Elidel) سرکوب‌کننده‌های ایمنی ماکرولیدی هستند که نشان داده شده در درمان درماتیت آتوپیک دارای فواید قابل ملاحظه‌ای هستند. هر دو دارو فعال شدن لنفوسیتهای T را مهار می‌کنند و از آزاد شدن سیتوکین‌های التهابی و واسطه‌ها از ماست‌سل‌ها پس از تحریک توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن - IgE در آزمایشگاه جلوگیری می‌نمایند. تاکرولیموس به صورت پماد ۰/۰۳ درصد و ۰/۰۱ درصد و پیمکرولیموس به صورت کرم ۱٪ موجود است. هر دو دارو جهت درمان کوتاه‌مدت و درازمدت متناوب در درماتیت آتوپیک خفیف تا متوسط اندیکاسیون دارند. پماد ۰/۰۳ درصد تاکرولیموس و کرم ۱ درصد پیمکرولیموس جهت استفاده در کودکان بالای ۲ سال تأیید شده‌اند، اگرچه تمام اشکال این داروها جهت استفاده در بزرگسالان به تأیید رسیده‌اند. دوز پیشنهادی هر دو دارو کاربرد ۲ بار در روز بر روی پوست درگیر تا زمان پاک شدن است. هیچ‌یک از این داروها نباید با پانسمان بسته به کار روند. شایعترین عارضه جانبی هر دو دارو احساس سوزش در ناحیه کاربرد دارو است که با ادامه مصرف بهبود می‌یابد. به علت یافته‌هایی مبنی بر افزایش احتمال تومورزایی در حیوانات، بوده FDA در رابطه با ایمنی بلندمدت هر دو دارو هشدار داده است.

1. pimecrolimus

داروهای کشنده انگل‌های خارج بدن

پرمترین

پرمترین[2] برای *پدیکولوس هومانوس*[3]، پتیروس پوبیس[4] و *سارکوپتس اسکابئی*[5] سمی است. کمتر از ۲٪ یک دوز استعمال‌شده، از طریق پوست جذب می‌گردد. متعاقب مصرف، تا ۱۰ روز بقایای دارو حفظ می‌شود. مقاومت به پرمترین در حال افزایش است.

توصیه می‌شود که کرم پرمترین ۱٪ (Nix) به طور رقیق‌نشده به نواحی مبتلا به شپش برای ۱۰ دقیقه مالیده شده و سپس با آب گرم شسته شود. جهت درمان گال، کرم ۵٪ آن (Elimite, Acticin) یک بار به بدن از گردن به پایین مصرف و برای ۱۴-۸ ساعت نگاه داشته شده و سپس شسته می‌شود. واکنش‌های نامطلوب نسبت به پرمترین عبارتند از حالات موقت سوزش، گزش و خارش. حساسیت متقاطع در برابر پیرترین‌ها[6] یا کریسانتموم‌ها[7] گزارش شده‌اند ولی شواهد کافی وجود ندارد.

اسپینوساد

سوسپانسیون اسپینوساد[8] (Notroba) برای درمان موضعی شپش سر در بیماران ۴ سال و بالاتر به کار می‌رود. اسپینوساد از تخمیر یک باکتریوم اکتینوماسیس موجود در خاک مشتق می‌شود. اسپینوساد برای *P humanus* سمی است و مصرف موضعی آن جذب چندانی ندارد. توصیه می‌شود که سوسپانسیون ۰/۹٪ برای مو و پوست سر به مدت ۱۰ دقیقه استفاده شده و سپس شسته شود. یک هفته بعد در صورت وجود شپش زنده درمان تکرار می‌شود.

2. permethrin
3. Pediculus humanus
4. Pthirus pubis
5. Sarcoptes scabiei
6. pyrethrin
7. chrysanthemum
8. spinosad

ایورمکتین

لوسیون ایورمکتین (Sklicce) ۰/۵٪ برای درمان شپش سر در بیماران ۶ ماهه و بالاتر تأیید شده است، ایورمکتین برای *P humanus* سمی بوده و منجر به فلج و مرگ انگل می‌شود. راجع به فارمالوژی ایورمکتین در فصل ۵۳ بحث شده است. لوسیون برای مو و پوست سر به مدت ۱۰ دقیقه استفاده شده و سپس شسته می‌شود. ایورمکتین تنها برای یک بار مصرف است و نباید بدون توصیه پزشک تکرار شود.

لیندان (هگزاکلروسیکلوهگزان)

ایزومرگاما از هگزاکلروسیکلوهگزان، عموماً تحت عنوان گاما‌بنزن هگزاکلرید نامیده می‌شد که یک نامگذاری اشتباه است، زیرا هیچ حلقه بنزنی در این ترکیب موجود نیست. مطالعات انجام شده بر روی جذب پوستی با استفاده از محلول لیندان در استون، نشان داده‌اند که تقریباً ۱۰٪ از دوز استعمال‌شده بر روی ساعد جذب می‌گردد و متعاقباً طی یک دوره پنج روزه از طریق ادرار دفع می‌شود. لیندان پس از جذب، در بافت‌های چربی از جمله مغز، تغلیظ می‌گردد.

لیندان به صورت شامپو یا لوسیون یک درصد موجود است. جهت شپش سر یا عانه، ۳۰mL از شامپو، بر روی موی خشک سر یا ناحیه تناسلی تا ۴ دقیقه نگاه داشته و سپس شسته می‌شود. استعمال مجدد لازم نیست مگر آن که ۱ هفته پس از درمان، شپش‌های زنده وجود داشته باشند. در این صورت می‌توان استعمال مجدد را ضروری شمرد.

نگرانی‌های اخیر در مورد سمیت لیندان، اصول درمانی آن را جهت مصرف در گال تغییر داده است؛ توصیه فعلی یک بار استعمال ۶۰ میلی‌لیتر به تمام بدن از گردن به پایین را که ۱۲–۸ ساعت باقیمانده و سپس شسته می‌شود، ایجاب می‌نماید. بیماران تنها در صورتی باید مجدداً درمان شوند که مایت‌های فعال قابل مشاهده باشند و این کار هرگز تا ۱ هفته پس از درمان اولیه توصیه نمی‌شود.

نگرانی راجع به سمیت عصبی و سمیت خونی موجب شده که هشدارهایی در مورد مصرف محتاطانه لیندان در شیرخواران، کودکان و زنان باردار داده شود. در حال حاضر در آمریکا، نوشته داخل بسته‌بندی دارو توصیه می‌نماید که آن را نباید به عنوان گال‌کش در شیرخواران زودرس و در بیماران مبتلا به اختلالات شناخته شده همراه با تشنج، مورد استفاده قرار داد. ممکن است تحریک موضعی ایجاد شود و می‌بایست از تماس آن با چشمها و غشاهای مخاطی اجتناب شود.

کروتامیتون

کروتامیتون، N- اتیل- کروتونوتولویدید[1] یک گال‌کش واجد برخی خواص ضد خارش است. مکانیسم عمل آن نامشخص است. مطالعات بر روی جذب جلدی، سطح قابل ردیابی کروتامیتون را در ادرار در پی یک‌بار تجویز بر روی ساعد نشان داده است.

کروتامیتون (Eurax) به شکل کرم یا لوسیون ۱۰٪ موجود است. اصول پیشنهاد شده جهت درمان گال، دوبار استعمال آن را به تمام بدن از چانه به پایین، به فاصله ۲۴ ساعت، ایجاب می‌نماید؛ ۴۸ ساعت پس از مرتبه آخر استعمال، جهت شستشو دوش گرفته می‌شود. کروتامیتون داروی مؤثری است که می‌توان آن را به جای لیندان مورد استفاده قرار داد. درماتیت تماسی آلرژیک و تحریک اولیه ممکن است ایجاد شود و توقف درمان را ایجاب نماید. از استعمال دارو به پوست دچار التهاب حاد یا چشمها و غشاهای مخاطی باید احتراز شود.

گوگرد

گوگرد (سولفور) سابقه طولانی از لحاظ مصرف به عنوان گال‌کش را دارا است. اگرچه تحریک‌کننده پوست نیست، بوی ناخوشایندی داشته، لک ایجاد می‌کند و مصرف آن نامطبوع است. در سال‌های اخیر گال‌کش‌های مطبوع‌تر و مؤثرتری جای آن را گرفته‌اند، اما هنوز جهت مصرف در شیرخواران و زنان باردار، یک داروی جانشین محسوب می‌شود. محصول معمولاً به صورت گوگرد ۵٪ رسوب داده شده در پترولاتوم ارائه می‌شود.

مالاتیون

مالاتیون یک مهار کنندهٔ کولین‌استراز ارگانوفسفاتی است که توسط کربوکسیل استرازهای پلاسمایی در انسان بسیار سریعتر از حشرات هیدرولیز می‌شود و بدین‌ترتیب یک مزیت درمانی جهت پدیکولوز ایجاد می‌کند (فصل ۷). مالاتیون به صورت یک لوسیون ۰/۵٪ (Ovide) موجود است که باید به هنگام خشک بودن مو به آن مالیده شود و پس از ۶–۴ ساعت مو جهت خارج کردن تخم‌ها و شپش‌ها شانه زده شود.

بنزیل الکل

بنزیل الکل (Ulesfia) به شکل لوسیون ۵٪ جهت درمان شپش سر در بیماران بزرگتر از ۶ ماه در دسترس است. لوسیون بر روی موی خشک مالیده شده و ۱۰ دقیقه بعد با آب شسته می‌شود. از آنجایی که دارو بر تخم شپش تأثیری ندارد، درمان باید ۷ روز بعد

1. N-ethyl-o-crotonotoluidide

تکرار شود. تحریک چشم و درماتیت تماسی آلرژیک گزارش شده است.

داروهای مؤثر بر پیگمانتاسیون

هیدروکینون، مونوبنزون و مکینول

هیدروکینون[1]، مونوبنزون (Benoquin، اتر مونوبنزیل هیدروکینون)، و مکینول (اتر منومتیل هیدروکینون) جهت کاهش هیپرپیگمانتاسیون پوست مورد استفاده هستند. هیدروکینون و مکینول موضعی معمولاً موجب روشن شدن موقت رنگ پوست می‌شود، در حالی‌که مونوبنزون سبب دپیگمانتاسیون غیرقابل برگشت می‌گردد.

ظاهراً مکانیسم عمل این ترکیبات، مشتمل بر مهار آنزیم تیروزیناز بوده، لذا بیوسنتز ملانین را دچار اشکال می‌کند. به علاوه، ممکن است مونوبنزون نسبت به ملانوسیت‌ها سمیت داشته، منجر به از بین رفتن همیشگی این سلول‌ها شود. این ترکیبات تا حدودی از طریق پوست جذب می‌شوند، زیرا مونوبنزون می‌تواند سبب هیپوپیگمانتاسیون در نواحی دور از منطقه استعمال شود.

هیدروکینون و مونوبنزن هر دو می‌توانند موجب تحریک موضعی شوند. درماتیت تماسی آلرژیک نسبت به این ترکیبات وجود دارد. تجویز ترکیبی از هیدروکینون، فلوسینولون استوناید و رتینوئیک اسید (Tri-Luma) و مکینول و اسید رتینوئیک (Solagé) نسبت به استفاده‌ی این ترکیبات به تنهایی مؤثرتر است.

تریوکسالن و متوکسالن

تریوکسالن[2] و متوکسالن[3]، ترکیبات پسورالن (psoralen) مورد مصرف جهت پیگمانته نمودن مجدد ماکولهای دپیگمانته در ویتیلیگو[4] هستند. با پیدایش اخیر لامپ‌های فلوئورسان ماوراء بنفش (با طول موج بالا و شدت زیاد)، فتوشیمی‌درمانی همراه با مصرف خوراکی متوکسالن جهت پسوریازیس و مصرف خوراکی تریوکسالن جهت ویتیلیگو تحت بررسی وسیع قرار گرفته است.

پسورالن‌ها را می‌باید با استفاده از نور ماوراءبنفش با طول موج بلند در طیف ۴۰۰-۳۲۰ نانومتر (UVA)، فعال نمود تا تأثیر مفیدی ایجاد شود. پسورالن‌ها با DNA ادغام شده و متعاقباً با اعمال تشعشع UVA، ترکیبات سیکلوبوتان با بازهای پیریمیدین تشکیل می‌گردند. ممکن است ترکیبات تک‌عملکردی و دو عملکردی، هر دو ایجاد شود که مورد دوم موجب اتصالات عرضی بین رشته‌های DNA می‌شود. این محصولات نوری DNA می‌توانند ساخت DNA را مهار نمایند. خطرات اصلی فتوشیمی درمانی پسورالن در درازمدت، ایجاد کاتاراکت و سرطان پوست هستند.

ترکیبات ضد آفتاب

محصولات موضعی مفید در مراقبت در برابر نور آفتاب یا حاوی ترکیبات شیمیایی جاذب نور ماورا بنفش (موسوم به ضد آفتاب[5]) یا حاوی مواد کدر منعکس‌کننده نور مثل دی‌اکسید تیتانیم هستند (موسوم به چتر آفتاب[6]). سه گروه از ترکیبات شیمیایی که معمولاً در بیشتر ضد آفتاب‌ها استفاده می‌شوند، عبارتند از p- آمینوبنزوئیک اسید (PABA) و استرهای آن، بنزوفنون‌ها و دی‌بنزویل متان‌ها.

اکثر محصولات ضد آفتاب جهت جذب اشعه ماوراء بنفش در طیف طول موج B آن، از ۲۸۰ تا ۳۲۰ نانومتر، طراحی شده‌اند، طیفی که مسئول اکثر اریتم و آفتاب سوختگی ناشی از قرارگرفتن در معرض آفتاب است. تماس مزمن با نور در این طیف امواج، سبب پیرشدن پوست و ایجاد سرطان‌های ناشی از نور می‌شود. پاراآمینوبنزوئیک اسید و استرهای آن، مؤثرترین جاذب‌های نور در منطقه B هستند. اشعه ماوراء بنفش در طیف طولانی‌تر UVA (۳۲۰-۴۰۰ nm) نیز با پیرشدن پوست و سرطان پوست همراه است.

بنزوفنون‌ها شامل اکسی‌بنزون، دی‌اکسی بنزون و سولیسوبنزون هستند. این ترکیبات طیف وسیع‌تری از جذب، از ۲۵۰ تا ۳۶۰ نانومتر دارند، اما تأثیر آنها در طیف اریتم UVB کمتر از پاراآمینوبنزوئیک اسید است. دی‌بنزویل متان‌ها شامل پارسول[7] و اسولکس[8] است. این ترکیبات طول موج‌های بلندتر سرتاسر طیف A ماوراء بنفش را جذب می‌کنند، به طوری که حداکثر جذب در ۳۶۰ نانومتر است. بیماران مخصوصاً حساس به طول موج A ماوراء بنفش، عبارتند از افراد با بثورات کم‌رنگ به اشکال مختلف، لوپوس اریتماتوی جلدی و حساسیت به نور ناشی از دارو. در این بیماران، ضد آفتاب حاوی دی‌بنزویل متان می‌تواند محافظت از نور بهتری را فراهم نماید. به نظر می‌رسد که اکامسول[9] (Mexoryl)

---

1. hydroquinone
2. trioxsalen
3. methoxsalen
4. vitiligo

5. sunscreen
6. sunshade
7. parsol
8. eusolex
9. Ecamsol

محافظت بیشتری در برابر UVA از دی‌بنزوییل متان‌ها ایجاد می‌کند و در برابر نور کمتر تجزیه می‌شود.

فاکتور محافظت در برابر آفتاب (SPF) یک ضد آفتاب مفروض، معیاری از تأثیر آن در جذب اشعه اریتروژن ماوراء بنفش است. تعیین آن از طریق اندازه‌گیری حداقل دوز اریتم با و بدون مصرف ضد آفتاب در گروهی از افراد سالم است. نسبت حداقل دوز اریتم با استفاده از ضد آفتاب به حداقل دوز اریتم بدون استفاده از ضد آفتاب، SPF خواهد بود.

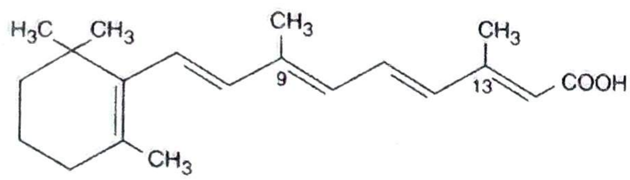
مقررات جدید FDA ادعای کاربرد برچسب مبنی بر ماکزیمم اثر SPF بر روی ضد آفتاب‌های با قدرت ۵۰SPF به بالا را محدود نموده است، زیرا اطلاعات کافی در مورد تأثیر ضد آفتاب‌های با قدرت ۵۰SPF به بالا جهت محافظت بیشتر برای کاربران وجود ندارد. طبق مقررات جدید FDA، ضد آفتاب‌های حاوی برچسب "ضد آفتاب‌های با طیف اثر گسترده" باید آزمایشات استاندارد جهت مقایسه قدرت محافظت‌کنندگی در برابر اشعه UVA نسبت به مقدار مراقبت در برابر UVB را بگذرانند. ضد آفتاب‌های با طیف اثر گسترده و قدرت ۱۵ SPF یا بالاتر در صورتی‌که درست مصرف شوند نه تنها به محافظت پوست در برابر آفتاب‌سوختگی کمک می‌کنند، بلکه مانع سرطان پوست و پیر شدن زودرس پوست می‌شوند. ضد آفتاب‌های با قدرت بین ۱۴SPF-۲ تنها می‌توانند ادعا کنند که باعث جلوگیری از آفتاب سوختگی می‌شوند، به علاوه، ضد آفتاب‌هایی که مقاوم در برابر آب هستند باید در آزمون‌های استاندارد ثابت کنند که در حین شناکردن یا عرق کردن می‌توانند به مدت ۴۰ یا ۸۰ دقیقه بر روی پوست باقی بمانند. این مقررات به خوبی اجرا نمی‌شوند.

محصولات ضد آکنه

اسید رتینوئیک و مشتقات آن

اسید رتینوئیک، همچنین موسوم به *ترتینوئین* یا اسید رتینوئیک *تمام ترانس*، شکل اسیدی ویتامین A است. این ماده یک درمان موضعی مؤثر جهت آکنه ولگاریس محسوب می‌شود. نشان داده شده که چندین آنالوگ ویتامین A مثلاً ۱۳- سیس- رتینوئیک اسید (ایزوترتینوئین)، هنگام مصرف خوراکی در بیماری‌های پوستی گوناگون مؤثر واقع می‌شوند. الکل ویتامین A، شکل فیزیولوژیک ویتامین A است. داروی **موضعی اسید رتینوئیک**، با اکسید شدن گروه الکلی ایجاد می‌شود، به طوری که هر چهار پیوند دوگانه زنجیره جانبی در وضعیت *ترانس* قرار گرفته باشند:

اسید رتینوئیک در آب نامحلول، اما در بسیاری از حلال‌های آلی محلول است. اسید رتینوئیک موضعی، عمدتاً در اپیدرم باقی مانده، کمتر از ۱۰٪ آن به گردش خون جذب می‌شود. مقادیر کم اسید رتینوئیک جذب شده متعاقب استعمال موضعی، توسط کبد متابولیزه و از طریق صفرا و ادرار دفع می‌شوند.



Retinoic acid

اسید رتینوئیک اثرات متعددی بر روی بافت‌های اپی‌تلیومی دارد: لیزوزوم‌ها را پایدار می‌کند، فعالیت ریبونوکلئیک اسید پلی‌مراز را افزایش می‌دهد. مقادیر پروستاگلاندین E2، cAMP و cGMP را افزایش می‌دهد و ادغام تیمیدین به درون DNA را شدت می‌بخشد. فعالیت آن در آکنه به کاهش پیوستگی بین سلول‌های اپیدرم و افزایش بازگردش[1] سلول‌های اپیدرم، نسبت داده شده است. تصور می‌شود که این امر منجر به تخلیه کومدون‌های باز و تبدیل کومدون‌های بسته به انواع باز می‌گردد.

اسید رتینوئیک موضعی در ابتدا با غلظت کافی جهت ایجاد اریتم مختصر همراه با پوسته‌ریزی خفیف، استعمال می‌شود. اگر تحریک ایجاد شده خیلی زیاد باشد، می‌توان غلظت یا تعداد موارد استعمال را کاهش داد. اسید رتینوئیک موضعی فقط می‌باید بر پوست خشک استعمال شود و می‌بایست مراقب بود تا از تماس آن با گوشه‌های بینی، چشم‌ها، دهان و غشاهای مخاطی اجتناب گردد. در طی ۶-۴ هفته اول درمان، کومدون‌هایی که قبلاً ظاهر نبوده‌اند، ممکن است ظاهر شده و این تصور را ایجاد کنند که آکنه به واسطه مصرف اسید رتینوئیک تشدید یافته است. اما با ادامه درمان ضایعات برطرف خواهند شد و می‌باید ظرف ۱۲-۸ هفته، بهبود بالینی مطلوب ایجاد شود. یک فرمولاسیون آهسته رهش ترتینوئین حاوی میکروسفرها (Retin-A Micro) دارو را در طول زمان آزاد کرده و برای پوست‌های حساس، کمتر تحریک‌کننده است.

اثرات ترتینوئین بر کراتینیزه شدن و فلسی شدن[2] پوست می‌تواند برای بیماران مبتلا به آسیب‌های پوستی ناشی از نور مفید باشد. مصرف درازمدت ترتینوئین موجب افزایش سنتز کلاژن پوستی، تشکیل عروق خونی جدید و ضخیم شدن اپیدرم می‌گردد که به برطرف شدن چروک‌های کم‌عمق و نازک پوست کمک می‌کند. فرمولاسیون مخصوص مرطوب‌کننده‌ی کرم ۰/۰۵٪ (Renova، Refissa) برای این منظور ارائه شده است.

---

1. turnover
2. desquamation

شایع‌ترین عوارض جانبی اسید رتینوئیک موضعی، اریتم و خشکی ایجاد شده در چند هفته اول مصرف هستند، اما می‌توان انتظار داشت که با ادامه درمان برطرف شوند. مطالعات انجام شده بر روی حیوانات حاکی از آنند که ترتینوئین می‌توانند قدرت تومورزایی اشعه ماوراء بنفش را افزایش دهد. با توجه به این امر، بیماران مصرف‌کننده اسید رتینوئیک را می‌بایست به اجتناب یا به حداقل رساندن تماس با نور آفتاب و استفاده از ضدآفتاب محافظت‌کننده، تشویق نمود. درماتیت تماسی آلرژیک نسبت به اسید رتینوئیک موضعی نادر است.

آداپالن (Differin) یک مشتق اسید نفتوئیک است که از نظر ساختمانی و کارایی مشابه اسید رتینوئیک می‌باشد. این دارو به صورت یک لوسیون، کرم یا ژل ۰/۱٪ و ژل ۰/۳٪ یک بار در روز به کار می‌رود. ژل ۰/۱٪ آن اخیراً جهت فروش بدون نسخه به تأیید FDA رسیده است. برخلاف ترتینوئین، آداپالن در برابر نور پایدار بوده و به هنگام مصرف توأم با بنزوئیل پراکسید، کارایی آن کمی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. آداپالن تحریک کمتری نسبت به ترتینوئین ایجاد کرده و بیشترین تأثیر را در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس خفیف تا متوسط اعمال می‌کند. آداپالن به صورت ژل در ترکیب با بنزوئیل پروکسید با دوز ثابت (Epiduo ،Epiduo Forte) نیز در دسترس است.

تازاروتن (Tazorac ،Fabior)، یک پیش‌داروی رتینوئید استیلنی، به صورت کرم، ژل و کف ۰/۱ درصد جهت درمان آکنه خفیف تا نسبتاً شدید صورت موجود است. تازاروتن موضعی در زنان سنین باروری فقط پس از مشاوره جلوگیری از حاملگی باید تجویز شود. توصیه شده که تازاروتن توسط زنان باردار مصرف نشود.

ایزوترتینوئین

ایزوترتینوئین یک رتینوئید صناعی است که در حال حاضر محدود به درمان خوراکی آکنه سیستیک شدید مقاوم به درمان‌های استاندارد است. مکانیسم عمل دقیق ایزوترتینوئین در آکنه سیستیک نامشخص است، اگر چه ظاهراً از طریق مهار اندازه و عملکرد غدد سباسه اثر می‌کند. این دارو به خوبی جذب شده، اتصال وسیعی به آلبومین پلاسما داشته و نیمه‌عمر دفعی معادل ۲۰-۱۰ ساعت دارد. اخیراً، فرمولاسیون محلول در چربی، CIP-ایزوترتینوئین (Absorica) تأیید شده که جذب پایدارتری دارد و می‌تواند با یا بدون غذا مصرف شود.

اکثر بیماران دچار آکنه سیستیک، به دوز ۲-۱ mg/kg که در دوز منقسم، روزانه به مدت ۵-۴ ماه تجویز می‌شود، پاسخ می‌دهند. در صورتی که آکنه سیستیک شدید متعاقب این درمان اولیه باقی بماند، پس از یک دوره دو ماهه می‌توان دور دوم درمان را آغاز نمود. عوارض جانبی شایع شبیه هیپرویتامینوز A بوده و مشتمل بر خشکی و خارش پوست و غشاهای مخاطی است. عوارض جانبی کمتر شایع عبارتند از سردرد، کدورت‌های قرنیه، تومور کاذب مغزی[1]، بیماری التهابی روده، بی‌اشتهایی، طاسی و دردهای عضلانی و مفصلی. این تأثیرات همگی با قطع درمان برگشت‌پذیر خواهند بود. در بیماران مصرف‌کننده ایزوترتینوئین، هیپراستوز اسکلت مشاهده شده و در کودکان تحت درمان با این دارو، همراه با بسته شدن زودرس اپی‌فیزها بوده است. اختلالات لیپیدی (تری‌گلیسریدها، HDL) شایع هستند؛ در حال حاضر اهمیت بالینی نامشخص است.

در بیماران مصرف‌کننده ایزوترتینوئین، ایجاد اثرات تراتوژن خطر مهمی است؛ بنابراین، زنان در سنین باروری می‌بایست حداقل به مدت یک ماه قبل از درمان با ایزوترتینوئین، در سرتاسر طول درمان و به مدت یک یا چند دوره قاعدگی پس از قطع درمان، از روش مؤثر جلوگیری از حاملگی استفاده کنند. طی دو هفته پیش از شروع درمان می‌بایست یک آزمون حاملگی سرمی منفی از این بیماران گرفته شود و درمان باید فقط در روز دوم یا سوم از دوره قاعدگی طبیعی بعد آغاز گردد. در ایالات متحده آمریکا، متخصصان مراقبت بهداشتی، داروسازان و بیماران باید از سیستم پیگیری و ثبت‌نام اجباری iPLEDGE استفاده کنند.

بنزویل پراکسید

بنزویل پراکسید (benzoyl peroxide) یک داروی موضعی مؤثر جهت درمان آکنه ولگاریس است. بدون آن که تغییر کند، به درون لایه شاخی یا منافذ فولیکولی نفوذ می‌کند و در اپیدرم و درم، تحت تبدیل متابولیک به اسید بنزوئیک قرار می‌گیرد. در یک دوره ۸ ساعته کمتر از ۵٪ دوز استعمال شده از راه پوست جذب می‌گردد. فرض شده که مکانیسم عمل بنزویل پراکسید در آکنه در ارتباط با فعالیت ضد میکروبی آن علیه پروپیونی باکتریوم آکنس و اثرات پوسته‌ریز و نابودکننده کومدون آن است.

جهت تقلیل احتمال تحریک پوستی، استعمال دارو را می‌بایست به یک غلظت کم (۲/۵٪) روزانه یک بار در هفته اول درمان، محدود نمود و در صورت تحمل خوب آن، تعداد موارد مصرف و غلظت دارو را افزایش داد. یک محصول ترکیبی ثابت از بنزویل پراکسید ۵٪ و پایه اریترومایسین ۳٪ (Benzamycin) یا کلینداماسین ۱٪ (BenzaClin ،Duac)، بنزویل پراکسید ۳/۷۵٪ به همراه کلیندمایسین ۱/۲٪ (Onexton) و بنزوئیل پروکسید ۲/۵٪

1. pseudotumor (cerebri)

همراه با کلیندامایسین ۱/۲٪ (Acanya) یا آداپالن ۰/۱٪ (Epiduo) ظاهراً نسبت به هر دارو (به تنهایی) مؤثرتر است.

در مطالعات آزمایشگاهی، بنزویل پراکسید یک ماده نیرومند حساسیت‌زای تماسی بوده است و این تأثیر نامطلوب ممکن است در ۱٪ از بیماران دچار آکنه ایجاد شود. بایستی مراقب بود تا از تماس دارو با چشم‌ها و غشاهای مخاطی اجتناب گردد. بنزویل پراکسید یک ماده اکسیدان است و به‌ندرت ممکن است مو یا پارچه‌های رنگی را بی‌رنگ کند.

اسید آزلاییک

اسید آزلاییک یک اسید دی‌کربوکسیلیک با زنجیره مستقیم و اشباع شده است که تأثیر آن در درمان آکنه ولگاریس (به شکل Azelex) و آکنه روزآسه (Finacea، کف Finacea) به اثبات رسیده است. مکانیسم عمل آن کاملاً شناخته نشده، اما مطالعات اولیه نشان می‌دهد که این دارو دارای فعالیت ضدمیکروبی علیه پروپیونی باکتریوم آکنس و همچنین در آزمایشگاه دارای تأثیر مهاری بر تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون است. درمان ابتدایی با مصرف کرم ۲۰٪، ژل ۱۵٪ یا کف ۱۵٪ یکبار در روز برای مدت یک هفته و سپس دوبار در روز در مناطق مبتلا ادامه می‌یابد. اغلب بیماران در طی هفته اول درمان دچار تحریک خفیف همراه با قرمزی و خشکی پوست می‌شوند. بهبود بالینی در ۶ تا ۸ هفته پس از درمان مداوم ملاحظه شده است.

بریمونیدین

بریمونیدین (Mirvaso) آگونیست α_2– آدرنرژیک است که جهت درمان موضعی اریتم صورت پایدار در روزآسه برای بزرگسالان ۱۸ سال یا بالاتر استفاده می‌شود. مصرف موضعی و روزانه‌ی ژل بریمونیدین ۰/۳۳٪ ممکن است از طریق تنگ‌کنندگی عروقی مستقیم اریتم را کاهش دهد. ممکن است تشدید اریتم صورت گرگرفتگی از ۳۰ دقیقه تا چند ساعت بعد مصرف رخ دهند. آگونیست‌های آلفا–۲ می‌توانند فشارخون را کاهش دهند (فصل ۱۱)؛ بنابراین باید بریمونیدین در بیماران با مشکل قلبی عروقی کنترل نشده، ناپایدار و شدید با احتیاط مصرف شود.

داروهایی برای پسوریازیس

آسیترتین

آسیترتین[1] (Soriatane)، یک متابولیت رتینوئید اترتینات آروماتیک، برای درمان پسوریازیس (به ویژه انواع پوسچولی) بسیار مفید است.

این دارو به صورت خوراکی با دوز ۵۰-۲۵ mg در روز تجویز می‌شود. عوارض جانبی منتسب به درمان با آسیترتین مشابه ایزوترتینوئین بوده و به هیپرویتامینوز A شباهت دارند. افزایش کلسترول و تری‌گلیسریدها ممکن است با آسیترتین دیده شود و مواردی از سمیت کبدی همراه با افزایش آنزیم‌های کبدی گزارش شده‌اند. در مطالعات جانوری، اثرات تراتوژن آسیترتین بیش از ایزوترتینوئین بوده و این هنگامی نگران‌کننده خواهد بود که بدانیم دفع دارو پس از قطع مصرف درازمدت، بیش از ۳ ماه ادامه می‌یابد. در مواردی که اترتینات به واسطه تجویز همزمان آسیترتین و اتانول تشکیل می‌گردد، اترتینات ممکن است تا سال‌ها در پلاسما و چربی زیرجلدی یافت شود.

آسیترتین نباید توسط زنان باردار یا افرادی که در طی درمان یا تا ۳ سال پس از قطع درمان قصد بارداری دارند مصرف گردد. مصرف اتانول در طی درمان و تا ۲ ماه پس از قطع درمان، اکیداً ممنوع است. بیماران نباید در طی درمان و تا ۳ سال پس از توقف آن، خون اهدا کنند.

تازاروتن

تازاروتن[2] (Tazorac) یک پیش‌داروی استیلنی رتینوئید موضعی است که توسط یک استراز به شکل فعال خود هیدرولیز می‌گردد. متابولیت فعال، یعنی اسید تازاروتنیک، به گیرنده‌های اسید رتینوئیک متصل می‌شود و تغییراتی در بیان ژن ایجاد می‌کند. مکانیسم دقیق عمل آن در پسوریازیس ناشناخته است، اما به نظر می‌رسد مربوط به اثرات ضدالتهابی و ضدتکثیری آن باشد. تازاروتن از راه پوست جذب می‌شود و اگر بر بیش از ۲۰ درصد از سطح بدن استعمال شود، غلظت‌های سیستمیک آن تراتوژن خواهند بود. بنابراین، باید قبل از شروع درمان درباره خطر بالقوه آن به زنان در سنین باروری توضیح داد و در طول درمان از روش‌های مؤثر جلوگیری از بارداری استفاده نمود.

درمان پسوریازیس باید به مصرف یکبار در روز از ژل ۰/۰۵ درصد یا ۰/۱ درصد محدود شود و بر روی بیش از ۲۰٪ از سطح بدن به کار نرود. عوارض جانبی موضعی عبارتند از احساس سوزش و گزش (تحریک حسی) و پوسته‌ریزی، اریتم و ادم موضعی پوست (درماتیت تحریکی). تأثیر داروهای حساس‌کننده به نور آفتاب ممکن است تقویت شود و به بیمار باید تذکر داده شود از قرارگرفتن در معرض آفتاب پرهیز نماید، از پوشش کافی برخوردار باشد و از ضدآفتاب استفاده کند.

1. Acitretin

2. Tazarotene

جدول ۲-۶۱. داروهای بیولوژیک پسوریازیس

داروی بیولوژیک	دوز معمولی برای بزرگسالان
آدالیموماب- Humira	۸۰ میلی‌گرم زیرجلدی تک دوز، سپس ۴۰ میلی‌گرم هر ۲ هفته یکبار
اتانرسپت- Enbrel	۵۰ میلی‌گرم زیرجلدی دوبار در هفته به مدت ۱۲ هفته، سپس هفته‌ای یکبار
اینفلیکسیماب- Remicde	۵ mg/kg وریدی در هفته‌های ۰ و ۲ و ۶ سپس هر ۸ هفته یکبار
ایکسکیزوماب- Taltz	۱۶۰ میلی‌گرم در هفته، و ۸۰ میلی‌گرم در هفته‌های ۲ و ۴ و ۶ و ۸ و ۱۰ و ۱۲. سپس هر ۴ هفته یکبار
سکوکینوماب- Cosentyx	۳۰۰ میلی‌گرم زیرجلدی در هفته‌های ۰ و ۱ و ۲ و ۳ و ۴. سپس هر ۴ هفته یکبار
اوستکینوماب- Stelara	یا ۴۵ یا ۹۰ میلی‌گرم زیرجلدی در هفته‌های ۰ و ۴ سپس هر ۱۲ هفته (دوز دارو برای پسوریازیس ۴۵ میلی‌گرم برای بیماران با وزن کمتر یا مساوی ۱۰۰ کیلوگرم و ۹۰ میلی‌گرم برای بیماران بیشتر یا مساوی ۱۰۰ کیلوگرم است)

کلسی‌پوترین و کلسی‌تریول

کلسی‌پوترین[1] (Dovonex، Sorilux) یک مشتق صناعی ویتامین D_3 (به صورت کرم ۰/۰۰۵٪، لوسیون سر و کف (foam) در دسترس می‌باشد) است که تأثیر آن در درمان پسوریازیس ولگاریس نوع پلاک با شدت متوسط به اثبات رسیده است. معمولاً بهبود پسوریازیس پس از گذشت ۲ هفته دیده می‌شود و طی مدت ۸ هفته درمان ادامه می‌یابد. با این وجود، کمتر از ۱۰٪ بیماران با درمان کلسی‌پوترین به صورت تک دارویی بهبود کامل را نشان می‌دهند. عوارض جانبی عبارتند از: سوزش، خارش، تحریک خفیف، همراه با خشکی و قرمزی منطقه درمان شده. بایستی دقت نمود تا از تماس دارو با صورت جلوگیری شود، چراکه ممکن است باعث تحریک چشمی گردد. یک پماد (Taclonex) یا کف (Enstilar) ترکیبی حاوی کلسی‌پوترین و بتامتازون دی‌پروپیونات با دستور مصرف یک بار در روز در دسترس قرار گرفته است. این ترکیب از تک‌تک اجزای آن مؤثرتر است و به خوبی تحمل می‌شود؛ پروفایل ایمنی آن مشابه بتامتازون دی‌پروپیونات است.

کلسی‌تریول (Vectical) حاوی ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی کوله کلسیفرول، شکل فعال هورمونی ویتامین D_3 است. کارایی پماد ۳mcg/g کلسی‌تریول جهت درمان پسوریازیس فرم پلاکی بر روی بدن مشابه پماد ۰/۰۰۵٪ کلسی‌پوترین بوده و در نواحی چین‌دار و حساس پوست بهتر تحمل می‌شود. مطالعات بالینی نشان‌دهنده بی‌خطر بودن عوارض جانبی جلدی و سیستمیک پمادهای موضعی کلسی‌تریول و کلسی‌پوترین هستند.

داروهای بیولوژیک

داروهای بیولوژیک که در درمان بزرگسالان مبتلا به پسوریازیس پلاکی مزمن متوسط تا شدید به کار می‌روند، عبارتند از مهارکننده $TNF-\alpha$ (اتانرسپت، اینفلیکسیماب و آدالیموماب) و مهارکننده‌های سایتوکاین شامل ایکسکیزوماب، سکوکینوماب و اوستکینوماب (جدول ۲-۶۱) فارماکولوژی این داروها در فصل‌های ۳۶ و ۵۵ شرح داده شده است.

اپرمیلاست[2]

اپرمیلاست (Otezla) یک مهارکننده فسفودی‌استراز ۴ (PDE4) به صورت خوراکی است که در درمان پسوریازیس پلاکی متوسط تا شدید مؤثر می‌باشد. مهار انتخابی PDE4 اختصاصی برای cAMP منجر به افزایش سطوح داخل سلولی cAMP می‌شود. مکانیسم خاصی که اپرمیلاست از طریق آن اثرات درمانی خود را در پسوریازیس اعمال می‌کند شناخته نشده است. تیتراسیون دوزهای آغازین از روی اول تا پنجم که با هدف کاهش علائم گوارشی مرتبط با شیوع این دارو صورت می‌گیرد در جدول ۳-۶۱ نشان داده شده است. بعد از تیتراسیون ۵ روزه، در روز ششم، دوز نگهدارنده ۳۰ میلی‌گرم دو بار در روز آغاز می‌شود.

درمان با اپرمیلاست با افزایش بروز افسردگی همراهی دارد. وزن بیماران باید به طور منظم چک شود زیرا بیماران بدلیل این درمان ممکن است دچار کاهش وزن شوند. مصرف القاکننده‌های آنزیم سیتوکروم P450 (فصل ۴) می‌توانند باعث کاهش کارایی این دارو شده و توصیه نمی‌شود. اپرمیلاست عموماً خوب تحمل می‌شود و تنها شکایت‌های گوارشی خفیف در آغاز دوره درمانی رخ می‌دهد که با گذر زمان برطرف می‌شوند.

استرهای اسیدفوماریک

استرهای اسیدفوماریک (Fumaderm) در آلمان برای درمان خوراکی پسوریازیس مجوز گرفته‌اند. در آمریکا این ترکیبات هومئوپاتی محسوب شده و توسط FDA برای درمان پسوریازیس

1. Calcipotriene

2. Apremilast

جدول ۳-۶۱. برنامه زمانی تیتراسیون دوز اپرمیلاست

روز اول	روز دوم		روز سوم		روز چهارم		روز پنجم		روز ششم و روزهای بعدی	
صبح	صبح	عصر	صبح	عصر	صبح	عصر	صبح	عصر	صبح	عصر
۱۰ mg	۱۰ mg	۱۰ mg	۱۰ mg	۲۰ mg	۲۰ mg	۲۰ mg	۲۰ mg	۳۰ mg	۳۰ mg	۳۰ mg

جدول ۴-۶۱. کارایی نسبی برخی کورتیکواستروئیدهای موضعی با فرمولاسیون مختلف

غلظت در نمونه‌های شایع	مورد استفاده
کمترین کارآیی	
۰/۲۵-۲/۵٪	هیدروکورتیزون
۰/۲۵ ٪	متیل پردنیزولون استات (Medrol)
۰/۱ ٪	دگزامتازون[۱] (Decaderm)
۱ ٪	متیل پردنیزولون استات (Medrol)
۰/۵ ٪	پردنیزولون (MetiDerm)
۰/۲ ٪	بتامتازون[۱] (Celestone)
کارآیی کم	
۰/۰۱ ٪	فلوسینولون استونید[۱] (Fluonid, Synalar)
۰/۰۱ ٪	بتامتازون والرات[۱] (Valisone)
۰/۰۲۵ ٪	فلورومتولون[۱] (Oxylone)
۰/۰۵ ٪	الکومتازون دی پروپیونات (Aclovate)
۰/۰۲۵ ٪	تریامسینولون استونید[۱] (Kenalog، Triacet، Aristocort)
۰/۱ ٪	کلوکورتولون بیوالات[۱] (Cloderm)
۰/۰۳ ٪	فلومتازون پیوالات[۱] (Locorten)
کارآیی متوسط	
۰/۲ ٪	هیدروکورتیزون والرات (Westcort)
۰/۱ ٪	مومتازون فوروات (Elocon)
۰/۱ ٪	هیدروکورتیزون بوتیرات (Locoid)
۰/۱ ٪	هیدروکورتیزون پروبوتات (Pandel)
۰/۰۲۵ ٪	بتامتازون بنزوات[۱] (Uticort)
۰/۰۲۵ ٪	فلوراندرنولید[۱] (Cordran)
۰/۱ ٪	بتامتازون والرات[۱] (Valisone)
کارآیی متوسط (ادامه)	
۰/۱ ٪	پردنیکاربات (Dermatop)
۰/۰۵٪	فلوتیکازون پروپیونات (Cuivate)
۰/۰۵ ٪	دزونید (Desowen)
۰/۰۲۵ ٪	هالسینونید[۱] (Halog)
۰/۰۵ ٪	دزوکسی متازون[۱] (Topicort L.P.)
۰/۰۵ ٪	فلوراندرنولید[۱] (Cordran)
۰/۱ ٪	تریامسینولون استونید[۱]
۰/۰۲۵ ٪	فلوسینولون استونید[۱]
کارآیی بالا	
۰/۰۵ ٪	فلوسینونید[۱] (Lidex)
۰/۰۵ ٪	بتامتازون دی‌پروپیونات[۱] (Maxivate، Diprosone)
۰/۱ ٪	آمسینونید[۱] (Cyclocort)
۰/۲۵ ٪	دزوکسی متازون[۱] (Topicort)
۰/۵ ٪	تریامسینولون استونید[۱]
۰/۲ ٪	فلوسینولون استونید[۱] (Synalar- HP)
۰/۰۵ ٪	دی‌فلورازون دی‌استات[۱] (Florone، Maxiflor)
۰/۱ ٪	هالسینونید[۱] (Halog)
بیشترین کارآیی	
۰/۰۵ ٪	بتامتازون دی‌پروپیونات در حامل بهینه[۱] (Diprolene)
۰/۰۵ ٪	دی‌فلورازون دی‌استات[۱] در حامل بهینه (Psorcon)
۰/۰۵ ٪	هالوبتازول پروپیونات[۱] (Ultravate)
۰/۰۵ ٪	کلوبتازول پروپیونات[۱] (Temovate)

۱) استروئیدهای فلوئوریته

تأیید و یا تنظیم قانونی نمی‌شوند. دی‌متیل فومارات (Tacfidera) اخیراً برای درمان مالتیپل اسکلروزیس (MS) توسط FDA تأیید شده است. مکانیسم اثر دی‌متیل فومارات در پسوریازیس ممکن است به خاطر اثرات تعدیل‌کننده‌ی ایمنی روی لنفوسیت‌ها و کراتینوسیت‌ها باشد که منجر به دور شدن از پروفایل سایتوکاینی پسوریازیسی می‌شود. باید خاطرنشان کرد که چهار مورد لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیش‌رونده در بیماران پسوریازیس که با استرهای فوماریک اسید درمان می‌شود گزارش شده است.

داروهای ضدالتهاب

کورتیکواستروئیدهای موضعی

به فاصله کوتاهی پس از عرضه هیدروکورتیزون در سال ۱۹۵۲، کارایی چشمگیر کورتیکواستروئیدهای موضعی در درمان درماتوزهای التهابی مورد توجه قرار گرفت. متعاقباً آنالوگ‌های متعددی ساخته شدند که گزینش دارو از طیف وسیع قدرت، غلظت و مواد حامل گوناگون را ممکن می‌سازند. تأثیر درمانی کورتیکو استروئیدهای موضعی، عمدتاً براساس فعالیت ضد التهاب آنها است. تشریح کامل اثرات کورتیکواستروئیدها بر روی مواد واسط درونزاد التهاب، مستلزم تحقیقات آزمایشگاهی بیشتر است. اثرات ضد میتوز کورتیکو استروئیدها بر روی اپیدرم انسان می‌تواند مسئول مکانیسم عمل دیگر آنها در پسوریازیس و سایر بیماری‌های پوستی همراه با افزایش بازگردش (turnover) سلول‌ها باشد. فارماکولوژی عمومی این داروهای درون‌ریز در فصل ۳۹ مورد بحث قرار گرفته است.

شیمی و فارماکوکینتیک

اولین گلوکوکورتیکواستروئید موضعی، هیدروکورتیزون بودکه گلوکوکورتیکواستروئید طبیعی قشر غدد فوق کلیوی است. مشتق ۹α- فلوئور از هیدورکورتیزون به طور موضعی فعال بود، اما خاصیت احتباس نمک آن، حتی جهت مصرف موضعی نیز نامطلوب به شمار آمد. پردنیزولون و متیل پردنیزولون به طور موضعی، به اندازه هیدروکورتیزون فعال هستند (جدول ۴-۶۱). استروئیدهای ۹α- فلوئورینه که متعاقباً ساخته شدند، به‌نام‌های دگزامتازون و بتامتازون، هیچ مزیتی نسبت به هیدروکورتیزون نداشتند. اما تریامسینولون و فلوسینولون، که مشتقات استونیدی استروئیدهای فلوئورینه هستند، مزیت مشخصی در درمان موضعی دارا می‌باشند. به همین ترتیب، بتامتازون به‌طور موضعی خیلی فعال نیست، اما متصل نمودن یک شاخه والرات ۵ کربنه به موقعیت ۱۷- هیدروکسیل موجب به وجود آمدن ترکیبی ۳۰۰ بار فعال‌تر از هیدروکورتیزون جهت مصرف موضعی می‌شود. فلوسینونید، مشتق ۲۱- استات از فلوسینولون استونید است؛ اضافه شدن ۲۱- استات فعالیت موضعی را حدوداً پنج بار تقویت می‌کند. فلوئورینه کردن کورتیکوئید برای افزایش توان دارو لازم نیست.

با استعمال کورتیکواستروئیدها به پوست سالم، جذب به میزان حداقل صورت می‌گیرد؛ مثلاً حدود ۱٪ از دوز محلول هیدروکورتیزون استعمال شده به قدام ساعد، جذب می‌شود. استفاده درازمدت از پانسمان نگاه‌دارنده توسط یک ورقه نفوذناپذیر مثلاً پوشش پلاستیکی، روش مؤثری جهت تقویت جذب بوده و آن را ده برابر افزایش می‌دهد. تفاوت‌های منطقه‌ای چشمگیر آناتومیکی از لحاظ نفوذ کورتیکواستروئیدها وجود دارد. در مقایسه با جذب از ساعد، هیدروکورتیزون به میزان ۰/۱۴ برابر از قوس کف پایی، ۰/۸۳ برابر از کف دست، ۳/۵ برابر از پوست سر، ۶ برابر از پیشانی، ۹ برابر از پوست فرج و ۴۲ برابر از پوست اسکروتوم، جذب می‌شود. نفوذ در پوست ملتهب درماتیت آتوپیک، چندین برابر افزایش می‌یابد و در بیماری‌های پوسته ریز[1] شدید، مثل پسوریازیس اریترودرمیک، ظاهراً مانع مختصری در برابر جذب وجود دارد.

مطالعات آزمایشگاهی بر روی جذب پوستی هیدروکورتیزون، افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان جذب، هنگام استعمال مکرر آن (در مقایسه با دوز واحد) نشان نمی‌دهند و استعمال روزانه یک بار در اکثر موارد می‌تواند مؤثر باشد. غالباً پایه‌های پمادی نسبت به مواد حامل کرم یا لوسیون، فعالیت بهتری برای کورتیکواستروئید ایجاد می‌کنند. افزایش غلظت کورتیکواستروئید موجب شدن نفوذ، اما نه به همان درجه، می‌گردد. به عنوان مثال، حدود ۱٪ از محلول ۰/۲۵٪ هیدروکورتیزون از پوست ساعد جذب می‌شود. افزایش ده برابر غلظت تنها موجب ۴ برابر افزایش در میزان جذب می‌گردد. محلول بودن کورتیکواستروئید در ماده حامل، شاخص مهمی از لحاظ جذب پوستی یک استروئید موضعی است. در صورت استفاده از مواد حامل بهینه، افزایش چشمگیری در میزان کارایی ایجاد خواهد شد، همان طور که در محصولات جدیدتر بتامتازون دی‌پروپیونات و دی‌فلورازون دی‌استات مشاهده می‌شود.

جدول ۴-۶۱ محصولات کورتیکواستروئید موضعی را براساس کارایی نسبی آنها به طور تقریبی، گروه‌بندی نموده است. جدول ۵-۶۱ بیماری‌های پوستی مهم را برحسب میزان پاسخ آنها به این داروها، ذکر کرده است. در اولین گروه از بیماری‌ها، محصولات کورتیکواستروئید با کارایی کم تا متوسط، اغلب موجب فرونشینی بالینی می‌شوند. در گروه دوم، غالباً لازم است تا از محصولات با کارایی زیاد، پانسمان نگاه‌دارنده (یا هر دو) استفاده شود. هنگامی

1. Exfoliative

جدول ۵-۶۱. اختلالات درماتولوژیک که به کورتیکواستروئیدهای موضعی پاسخ می‌دهند، به ترتیب پاسخ‌دهی

پاسخ بسیار مناسب
درماتیت آتوپیک
درماتیت سبورئیک
لیکن سیمپلکس مزمن
خارش مقعد
مرحله تأخیری درماتیت تماسی آلرژیک
مرحله تأخیری درماتیت تحریک‌کننده
درماتیت اگزماتوی سکه‌ای
درماتیت استازی
پسوریازیس، به ویژه منطقه تناسلی و صورت
پاسخ کمتر
لوپوس اریتماتوی دیسکوئید
پسوریازیس کف دست و پا
Necrobiosis lipoidica diabeticorum
سارکوئیدوز
لیکن استریاتوس
پمفیگوس
پمفیگوس خوش خیم خانوادگی
پمفیگوئید
ویتیلیگو
گرانولوم حلقوی
کمترین پاسخ: نیاز به تزریق داخل ضایعه
کلوئیدها
اسکارهای هیپرتروفیک
لیکن پلان هیپرتروفیک
طاسی منطقه‌ای
کیست‌های آکنه
Prurigo nodularis
Chondrodermatitis nodularis chronica helicis

که فرونشینی ایجاد شد، هر تلاشی بایست انجام شود تا بیمار با استفاده از یک کورتیکواستروئید با کارایی کم، در وضعیت به دست آمده حفظ شود.

می‌توان در برخی شرایط بالینی، از طریق تزریق کورتیکواستروئیدهای نسبتاً نامحلول به درون ضایعه به نفوذ محدود کورتیکواستروئیدهای موضعی چیره شد (مثلاً تریامسینولون استونید، تریامسینولون دی‌استات، تریامسینولون هگزاستونید و بتامتازون استات- فسفات). هنگامی که این داروها به داخل ضایعه تزریق می‌شوند، مقادیر قابل اندازه‌گیری در محل مانده و به مدت ۴-۳ هفته به تدریج آزاد می‌شوند. این نوع درمان غالباً برای ضایعات ذکر شده در جدول ۵-۶۱ (که عموماً به کورتیکواستروئیدهای موضعی پاسخ نمی‌دهند) مؤثر است. دوز نمک‌های تریامسینولون را می‌بایست به 1mg در هر محل درمان محدود نمود (یعنی ۰/۱ میلی‌لیتر از سوسپانسیون 10 mg/mL) تا میزان بروز آتروفی موضعی کاهش یابد (ادامهٔ متن را ملاحظه نمایید).

عوارض جانبی

همگی کورتیکواستروئیدهای قابل جذب موضعی، قابلیت مهار نمودن محور هیپوفیز- آدرنال را دارا هستند. (فصل ۳۹). گرچه اکثر بیماران دچار مهار محور هیپوفیز- آدرنال، فقط اختلالی در بررسی‌های آزمایشگاهی از خود نشان می‌دهند، موارد اختلال شدید پاسخ به استرس می‌تواند روی دهد. سندرم کوشینگ ایاتروژنیک ممکن است در نتیجه استفاده طولانی‌مدت از کورتیکواستروئیدهای موضعی در مقادیر بالا ایجاد شود. استعمال کورتیکواستروئیدهای نیرومند به نواحی وسیع از بدن به مدت‌های طولانی، با یا بدون پانسمان نگاه‌دارنده، احتمال بروز عوارض جانبی سیستمیک را افزایش می‌دهد. وجود عوامل کمتر از این میزان، برای ایجاد تأثیرات سیستمیک نامطلوب در کودکان کافی است و به ویژه در گروه سنی کودکان، تأخیر در رشد بطور خاص نگران‌کننده است.

عوارض جانبی موضعی کورتیکواستروئیدهای موضعی عبارتند از: آتروفی که ممکن است خود را به صورت پوست فرورفته، براق، غالباً چین خورده، شبیه به «کاغذ سیگار»، همراه با تلانژیکتازی‌های برجسته و گرایش به ایجاد پورپورا و اکیموز نشان دهد؛ روزآسه کورتیکوئیدی با اریتم مداوم، عروق تلانژکتاتیک، پوسچول‌ها و پاپول‌ها در محدوده مرکزی صورت؛ درماتیت دور دهان، آکنه استروئیدی، تغییر در عفونت‌های پوستی، هیپوپیگمانتاسیون، هیپرتریکوز (پرمویی)؛ افزایش فشار داخل چشم و درماتیت تماسی آلرژیک. درماتیت تماسی آلرژیک را می‌توان با انجام آزمون برچسب[1] با غلظت‌های زیاد کورتیکواستروئیدها (یعنی ۱٪ در پترولاتوم، زیرا کورتیکواستروئیدهای موضعی تحریک‌کننده نیستند) تأیید نمود. غربالگری برای درماتیت تماسی آلرژیک می‌تواند به وسیله tixicortol pivalate، بودزونید و هیدروکورتیزون والرات یا بوتیرات انجام گیرد. مصرف کورتیکواستروئیدهای موضعی در افرادی که حساسیت بیش از حد به آنها نشان می‌دهند، ممنوع است. برخی از افراد حساس در صورت تجویز ACTH یا پردنیزون خوراکی، دچار برافروختگی ژنرالیزه می‌شوند.

1. patch test

کریسابورول

کریسابورول (Eucrisa) یک بنزوکسابورول و مهارکننده PDE4 ضد التهابی غیراستروئیدی است که بصورت موضعی بکار می‌رود و در فرم پماد ۲٪ برای درمان درماتیت آتوپیک با شدت خفیف، در بیماران ۲ ساله و بالاتر تأیید شده است. شایع‌ترین عارضه جانبی آن احساس سوزش و گزش در محل استعمال می‌باشد. مکانیسم اختصاصی عمل آن در درماتیت آتوپیک ناشناخته است. ایمن بودن آن برای استفاده طولانی‌مدت در بالین هنوز اثبات نشده است.

ترکیبات تار (قطران)

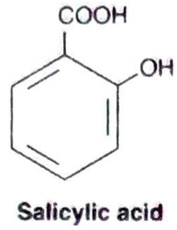
محصولات تار (قطران) عمدتاً جهت درمان پسوریازیس، درماتیت و لیکن‌سیمپلکس مزمن مورد استفاده هستند. اجزای فنلی به این ترکیبات خاصیت ضد خارش می‌دهند و آنها را مخصوصاً جهت درمان درماتیت مزمن لیکنیفیه ارزشمند می‌کنند. درماتیت حاد همراه با وزیکول و ترشح ممکن است حتی با محصولات ضعیف تار، تشدید شود که می‌بایست از مصرف آن در این حالت اجتناب گردد. اما در مراحل تحت حاد و مزمن درماتیت و پسوریازیس، این محصولات کاملاً سودمند بوده و جانشینی جهت مصرف کورتیکواستروئیدهای موضعی به شمار می‌آیند.

شایع‌ترین واکنش نامطلوب در برابر ترکیبات قطران زغال‌سنگ، فولیکولیت سوزش‌آور (irritant) است که توقف درمان در نواحی گرفتار را به مدت ۵-۳ روز ایجاب می‌نماید. حساسیت به نور و درماتیت تماسی آلرژیک نیز ممکن است ایجاد شود. از فرآورده‌های قطران در بیمارانی که قبلاً نسبت به آنها حساسیت نشان داده‌اند، نباید استفاده شود.

■ داروهای کراتولیتیک و مخرب[1]

اسید سالیسیلیک

اسید سالیسیلیک به عنوان یک ماده کراتولیتیک به نحو وسیعی در درمان بیماری‌های پوستی مورد استفاده بوده است. مکانیسمی که اسید سالیسیلیک به واسطه آن اثرات کراتولیتیک و سایر تأثیرات درمانی را ایجاد می‌کند، به خوبی درک نشده است. این دارو ممکن است موجب حل شدن پروتئین‌های سطح سلول شود که لایه شاخی را حفظ می‌نمایند و از این طریق موجب فلسی شدن دبری‌های کراتوتیک شود. اسید سالیسیلیک در غلظت‌های ۶-۳٪ کراتولیتیک است. در غلظت‌های بیش از ۶٪ می‌تواند نسبت به بافت‌ها تأثیر مخرب داشته باشد.



Salicylic acid

مسمومیت با سالیسیلات[2] و مرگ به دنبال مصرف موضعی روی داده است. در یک فرد بزرگسال، 1g از محصول اسید سالیسیلیک ۶٪ استعمال شده به صورت موضعی، غلظت سرمی سالیسیلات را بیش از 0/5 mg/dL پلاسما افزایش نمی‌دهد؛ آستانه سمیت 30-50 mg/dL است. احتمال ایجاد غلظت‌های سرمی بیشتر در کودکان وجود دارد؛ بنابراین، کودکان در معرض خطر بیشتری از لحاظ مسمومیت با سالیسیلات هستند. در موارد مسمومیت شدید، همودیالیز درمان انتخابی خواهد بود (فصل ۵۸ را ملاحظه کنید). محدود کردن مقدار کل اسید سالیسیلیک استعمال شده و تعداد موارد استعمال، توصیه می‌شود. واکنش‌های کهیری، آنافیلاکسی و اریتم مولتی فرم، ممکن است در بیماران آلرژیک نسبت به سالیسیلات‌ها ایجاد شود. مصرف موضعی ممکن است همراه با تحریک موضعی، التهاب حاد و حتی زخم شدن (در صورت استفاده از غلظت زیاد اسید سالیسیلیک) باشد. هنگام مصرف دارو بر روی اندام بیماران مبتلا به دیابت یا بیماری عروق محیطی، توجه خاص می‌بایست معطوف شود.

پروپیلن‌گلیکول

پروپیلن‌گلیکول مصرف وسیعی در محصولات دارویی موضعی دارد، زیرا یک ماده حامل بسیار خوب جهت ترکیبات آلی به شمار می‌آید. از پروپیلن گلیکول به تنهایی در غلظت ۷۰-۴۰٪ با پانسمان پلاستیکی یا در ژل همراه با اسید سالیسیلیک ۶٪ به عنوان یک ماده کراتولیتیک استفاده شده است.

فقط مقادیر بسیار مختصری از دوز استعمال شده به طور موضعی از خلال لایه شاخی سالم جذب می‌شود. پروپیلن گلیکول جذب شده از راه پوست، توسط کبد به اسید لاکتیک و اسید پیرووِیک متابولیزه شده، متعاقباً در متابولیسم عمومی بدن مورد استفاده قرار می‌گیرد. حدود ۴۵-۱۲٪ از داروی جذب شده، به صورت تغییر یافته از ادرار دفع می‌گردد.

پروپیلن گلیکول یک ماده کراتولیتیک مؤثر جهت جدا نمودن بخش‌های هیپرکراتوتیک است. پروپیلن گلیکول مرطوب‌کننده مؤثری است و محتوای آب لایه شاخی را افزایش می‌دهد. خصوصیات مرطوب‌کننده دارو می‌تواند به آن کمک کند که یک

1. destructive

2. Salicylism

گرادیان اسمزی در عرض لایه شاخی ایجاد نموده، از این طریق هیدراسیون خارجی‌ترین لایه‌ها را با کشیدن آب از لایه‌های داخلی پوست، افزایش دهد.

پروپیلن‌گلیکول زیر پانسمان پلی‌اتیلنی یا همراه با اسید سالیسیلیک ۶٪ جهت درمان ایکتیوز، کراتورمای کف دست و پا، پسوریازیس، پیتیریازیس روبرا پیلاریس، کراتوز پیلاریس و لیکن پلان هیپرتروفیک، به کار رفته است.

پروپیلن گلیکول در غلظت بیشتر از ۱۰٪ ممکن است در برخی از بیماران تأثیر محرک (سوزش‌آور) داشته باشد؛ آنها که دچار درماتیت اگزماتو هستند، شاید حساس‌تر باشند. درماتیت تماسی آلرژیک ممکن است با مصرف پروپیلن گلیکول ایجاد شود و در حال حاضر یک محلول ۴٪ پروپیلن گلیکول در آب، جهت آزمون برچسب توصیه می‌شود.

اوره

اوره در یک کرم حامل سازگار یا پایه‌های پمادی، واجد تأثیر نرم‌کننده و مرطوب‌کننده بر روی لایه شاخی است. قابلیت آن را دارد که موجب شود کرم‌ها و لوسیون‌ها کمتر احساس چرب و روغنی ایجاد کنند و این خاصیت در محصولات دارویی پوستی جهت کاهش احساس چرب و روغنی (که در غیر این‌صورت ناخوشایند می‌بود) مورد استفاده قرار گرفته است. اوره یک پودر کریستال سفید رنگ است که اگر مرطوب باشد، بوی آمونیاک خفیفی می‌دهد.

اوره از راه پوست جذب می‌شود، گرچه میزان آن کم است. عمدتاً در فضای خارج سلولی انتشار یافته و از طریق ادرار دفع می‌شود. اوره یک محصول طبیعی ناشی از متابولیسم است و سمیت‌های سیستمیک در اثر استعمال موضعی ایجاد نمی‌شود.

اوره محتوای آب لایه شاخی را افزایش می‌دهد که احتمالاً به دلیل خواص مرطوب‌کننده ذاتی این مولکول طبیعی است. اوره همچنین کراتولیتیک است. ظاهراً مکانیسم عمل آن مشتمل بر تغییراتی در پیش‌کراتین و کراتین است که منجر به افزایش محلولیت آنها می‌شود. به علاوه، اوره می‌تواند پیوندهای هیدروژنی که لایه شاخی را سالم نگاه می‌دارد، بشکند.

اوره به عنوان یک ماده مرطوب‌کننده در غلظت‌های ۲۰-۲٪ در کرم‌ها و لوسیون‌ها مورد مصرف است. به عنوان یک داروی کراتولیتیک، با غلظت ۲۰٪ در بیماری‌هایی مثل ایکتیوز ولگاریس، هیپرکراتوز کف دست و پا، خشکی غیرطبیعی پوست[1] و کراتوز پیلاریس مورد استفاده قرار می‌گیرد. غلظت‌های ۵۰-۳۰٪ که بر صفحه ناخن استعمال می‌شود، در نرم نمودن آن پیش از کشیدن ناخن، مفید بوده است.

رزین پودوفیلوم و پودوفیلوکس

رزین پودوفیلوم یک مشتق الکلی از *Podophylum peltatum* است که معمولاً تحت عنوان ریشه مهر گیاه یا May apple، جهت درمان کوندیلوما آکومیناتوم و سایر زگیل‌ها به کار می‌رود. این ماده مخلوطی از پودوفیلوتوکسین، پلتاتین[2] آلفا و بتا، دهیدروپودوفیلوتوکسین، دزوکسی‌پودوفیلوتوکسین و سایر ترکیبات است؛ در الکل، اتر، کلروفرم و ترکیب تنتور بنزوئین حل می‌شود.

جذب جلدی رزین پودوفیلوم، به ویژه در چین‌های پوستی و در استعمال آن به کوندیلوماهای بزرگ و مرطوب صورت می‌پذیرد. از آن‌جایی که این دارو محلول در چربی است، به طور گسترده در سراسر بدن انتشار می‌یابد (از جمله دستگاه عصبی مرکزی).

مصرف عمده رزین پودوفیلوم جهت درمان کوندیلوما آکومیناتوم است. پودوفیلوتوکسین و مشتقات آن عوامل سیتوتوکسیک فعال و دارای میل ترکیبی اختصاصی برای پروتئین میکروتوبول دوک میتوزی هستند. آنها از برپایی دوک در حالت طبیعی آن جلوگیری نموده و میتوزهای اپیدرم در متافاز متوقف می‌شوند. غلظت ۲۵٪ رزین پودوفیلوم در ترکیب تنتور بنزوئین، جهت درمان کوندیلوما اکومیناتوم توصیه می‌شود. استعمال آن باید محدود به بافت زگیلی باشد، تا میزان کل داروی استفاده شده کمتر گردد و از تغییرات ساینده (erosive) شدید در بافت مجاور پیشگیری شود. در درمان موارد بزرگ کوندیلوماها، توصیه می‌شود که استعمال دارو به بخش‌هایی از ناحیه گرفتار محدود شود تا جذب سیستمیک کمتری صورت بگیرد. به بیمار آموزش داده می‌شود تا محصول دارویی را ۳-۲ ساعت پس از اولین استعمال بشوید، زیرا بروز واکنش تحریکی، به نحو متغیری صورت می‌گیرد. بسته به نحوه واکنش هر بیمار، این دوره را می‌توان در استعمال‌های بعدی به ۸-۶ ساعت افزایش داد. در صورتی که سه تا پنج نوبت استعمال، منجر به بهبود قابل ملاحظه‌ای نشود، می‌بایست سایر روش‌های درمانی را مدنظر قرار داد.

علایم سمیت ناشی از استعمال مقادیر بیش از اندازه، عبارتند از تهوع، استفراغ، تغییر در حواس، ضعف عضلانی، نوروپاتی همراه با کاهش رفلکس‌های تاندونی، کما و حتی مرگ. تحریک موضعی شایع است و تماس سهوی با چشم می‌تواند موجب کونژونکتیویت شدید شود. مصرف آن در طی حاملگی، با توجه به اثرات احتمالی سیتوتوکسیک بر روی جنین، ممنوع است.

1. xerosis

2. peltatin

استفاده از پودوفیلوتوکسین خالص (پودوفیلوکس) به صورت محلول یا ژل ۰/۵٪ (Condylox) جهت استعمال در درمان بیماران مبتلا به کوندیلوماهای تناسلی به تأیید رسیده است. غلظت کم پودوفیلوکس، احتمال سمیت سیستمیک را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد. اکثر مردان مبتلا به زگیل‌های روی آلت را می‌توان با میزان کمتر از ۷۰ میکرولیتر در هر استعمال درمان نمود. در این دوز، به طور معمول نمی‌توان پودوفیلوکس را در سرم یافت. درمان به صورت استعمال به خود[1] در دوره‌های درمانی ۳ روزه متوالی (روزانه ۲ بار استعمال) و سپس یک دوره ۴ روزه عدم استعمال دارو، انجام می‌شود. عوارض جانبی موضعی عبارتند از التهاب، خوردگی، درد سوزشی و خارش.

سین‌کاتچینز[2]

پماد ۱۵٪ سین‌کاتچینز (Veregen) داروی گیاهی نسخه‌ای است که از عصاره آبی نسبتاً خالص شده برگ‌های چای سبز به نام *camellia sinensis* تهیه شده است. این عصاره حاوی مخلوطی از کاتچین‌ها است. اندیکاسیون تجویز پماد سین‌کاتچینز در درمان موضعی زگیل‌های دستگاه تناسلی خارجی و زگیل‌های اطراف مقعد در افراد ۱۸ سال به بالای دارای سیستم ایمنی سالم است. مکانیسم عمل آن ناشناخته است. پماد سین‌کاتچینز را باید سه بار در روز تا پاکسازی کامل زگیل استفاده کرد، البته طول دوره درمان نباید بیشتر از ۱۶ هفته باشد.

فلوئوروواوراسیل

فلوئوروواوراسیل یک آنتی‌متابولیت پیریمیدینی فلوئورینه است که شبیه به اوراسیل بوده، و یک اتم فلوئور جانشین گروه ۵- متیل آن شده است. فارماکولوژی سیستمیک آن در فصل ۵۴ شرح داده شد. فلوئوروواوراسیل به طور موضعی جهت درمان کراتوزهای آکتینیک متعدد مصرف می‌شود.

حدود ۶٪ از دوز استعمال شده به طور موضعی جذب می‌شود، میزانی که برای ایجاد تأثیرات نامطلوب سیستمیک ناکافی است. اکثر داروی جذب شده، متابولیزه می‌گردد و به صورت دی‌اکسیدکربن، اوره و α- فلوئورو- β-آلانین دفع می‌شود؛ درصد کمی از آن به صورت تغییرنیافته از ادرار دفع می‌گردد. فلوئوروواوراسیل فعالیت تیمیدیلات سنتتاز را مهار نموده، در ساخت DNA و به میزان کمتر، RNA، اختلال ایجاد می‌کند. این تأثیرات بیش از همه در سلول‌های آتیپیک و سریعاً در حال تکثیر چشمگیر هستند.

فلوئوروواوراسیل در فرمولاسیون‌های مختلف، از جمله با غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲، ۴ و ۵ درصد (Fluoroplex ،Tolak و Efudex و Carac) در دسترس است. پاسخ به درمان به صورت اریتم شروع شده و با وزیکوله شدن، خوردگی، زخم سطحی، نکروز و سرانجام تشکیل مجدد اپیتلیوم، پیشرفت می‌کند. مصرف فلوئوروواوراسیل باید تا زمانی که واکنش التهابی به مرحله زخم و نکروز می‌رسد (معمولاً ظرف ۴-۳ هفته)، ادامه داده شود؛ در این زمان به درمان خاتمه داده می‌شود. فرایند التیام ممکن است به مدت ۲-۱ ماه پس از قطع درمان طول بکشد. واکنش‌های موضعی نامطلوب می‌تواند مشتمل بر درد، خارش، احساس سوزش، تندرنس و هیپرپیگمانتاسیون باقیمانده پس از التهاب باشد. قرار گرفتن زیاد در معرض نور آفتاب در طی درمان، ممکن است شدت واکنش را افزایش دهد و می‌بایست از آن احتراز شود. درماتیت تماسی آلرژیک در اثر فلوئوروواوراسیل گزارش شده است و مصرف آن در بیماران دچار حساسیت شناخته شده، ممنوع می‌باشد.

اینگنول مبوتات

اینگنول مبوتات[3] (Picato) از شیره‌ی گیاه *Euphorbia peplus* گرفته می‌شود و اخیراً جهت درمان موضعی کراتوز آکتینیک تأیید شده است. مکانیسمی که اینگنول مبوتات به وسیلهٔ آن موجب مرگ سلول کراتینوسیت می‌شود مشخص نیست. برای درمان کراتوز آکتینیک صورت و سر، ژل ۰/۰۱۵٪ به مدت سه روز متوالی (روزی یک بار) استفاده می‌شود. برای کراتوز اکتینیک تنه و اندام‌ها، ژل ۰/۰۵٪ به ناحیه‌ی درگیر روزی یک بار به مدت ۲ روز متوالی اعمال می‌شود. واکنش‌های پوستی موضعی قابل انتظار، پوسته‌پوسته شدن تورم، وزیکولاسیون و زخم احتمالی هستند. برای ممانعت از تماس با چشم احتیاط‌های لازم باید صورت گیرند. بیماران بعد از مصرف ژل باید دست‌ها را شسته و از انتقال دارو به ناحیه‌ی اطراف چشم، حین و بعد از مصرف بپرهیزند.

داروهای ضد التهابی غیراستروییدی

فرمولاسیون ژل موضعی ۳٪ داروی ضد التهابی غیراستروییدی دیکلوفناک (Solaraze)، کارایی متوسطی در درمان کراتوزهای آکتینیک داشته است. مکانیسم اثرآن ناشناخته است. همانند دیگر داروهای NSAID ها، واکنش‌های شبه آنافیلاکسی با دیکلوفناک

1. Self- administered
2. sinecatechins
3. Ingenol Mebutate

ممکن است رخ دهد و در بیماران مبتلا به حساسیت بیش از حد به آسپیرین، دارو را باید با احتیاط تجویز کرد (فصل ۳۶).

آمینولوولینیک اسید

آمینولوولینیک اسید (ALA) یک پیش‌ساز درونزاد متابولیت‌های حساس‌کننده به نور پورفیرین است. هنگامی که ALA برونزاد از طریق استعمال موضعی به سلول‌ها برسد، پروتوپورفیرین IX (Pp IX) در سلول تجمع می‌یابد. وقتی Pp IX تجمع یافته در معرض نور با طول موج و انرژی مناسب قرار گیرد موجب یک واکنش فتودینامیک می‌گردد که باعث تشکیل رادیکال‌های سیتوتوکسیک سوپراکسید و هیدروکسیل می‌شود. ایجاد حساسیت به نور در کراتوزهای آکینتیک با استفاده از ALA (Levulan Kerastick) و نورتابی با یک تابنده فتودینامیک دارای نور آبی (BLU-U) اساس درمان فتودینامیک با ALA است.

درمان شامل کاربرد محلول موضعی ۲۰٪ ALA بر روی هر کراتوز آکینتیک و به دنبال آن نورتابی فتودینامیک با نور آبی ۱۸-۱۴ ساعت بعد است. احساس سوزش و گزش گذرا در محل درمان در طی دوره مواجهه با نور روی می‌دهد. بیماران *باید* حداقل برای ۴۰ ساعت پس از استفاده از ALA از قرار گرفتن در معرض خورشید یا منابع نوری درخشان خانگی پرهیز نمایند. قرمزی، تورم و دلمه بستن کراتوز آکتینیک روی می‌دهد و به تدریج طی ۴-۳ هفته برطرف می‌گردد. درماتیت تماسی آلرژیک نسبت به متیل‌استر ممکن است روی دهد.

داروهای ضد خارش

دوکسپین

کرم هیدروکلرید دوکسپین[1] موضعی ۵٪ (Zonalon) می‌تواند به میزان چشمگیری در بهبود خارش ناشی از درماتیت آتوپیک یا لیکن سیمپلکس مزمن مؤثر باشد. مکانیسم دقیق اثر آن ناشناخته است، اما احتمالاً به خصوصیات قوی آنتاگونیستی گیرنده H_1 و H_2 در ترکیبات سه‌حلقه‌ای بنزوکسپین مربوط می‌شود. جذب پوستی متغیر است و ممکن است منجر به خواب‌آلودگی شدید در برخی از بیماران گردد. با توجه به تأثیر آنتی‌کولینرژیک دوکسپین، مصرف موضعی آن در بیماران مبتلا به گلوکوم زاویه بسته درمان نشده یا در معرض احتباس ادراری ممنوع است.

سطح پلاسمایی دوکسپین به دنبال مصرف موضعی ممکن است به حدی معادل درمان خوراکی برسد؛ تداخل دارویی معمول داروهای سه‌حلقه‌ای ضد افسردگی ممکن است رخ دهد. بنابراین، مهارکننده‌های MAO بایستی حداقل ۲ هفته پیش از تجویز کرم دوکسپین مصرف نشوند. درمان موضعی با کرم به مدت حداکثر ۸ روز و برای ۴ بار در روز توصیه می‌شود. ایمنی و کارایی مصرف مزمن دارو به اثبات نرسیده است. عوارض جانبی موضعی عبارتند از سوزش و گزش شدید محل درمان که ممکن است در برخی از بیماران، قطع کرم را ایجاب نمایند. ظاهراً درماتیت تماسی آلرژیک شایع است و بیماران بایستی از نظر بروز نشانه‌های افزایش حساسیت بررسی شوند.

پراموکسین

هیدروکلرید پراموکسین[2] یک بی‌حس‌کننده موضعی است که می‌تواند باعث بهبود موقت خارش ناشی از درماتوزهای اگزماتوی خفیف شود. پراموکسین به صورت کرم، لوسیون یا ژل ۱٪ در دسترس است و همچنین به صورت ترکیبی با هیدروکورتیزون استات وجود دارد. مصرف ۲ تا ۴ بار در روز دارو به ناحیه‌ی مبتلا می‌تواند برطرف‌کننده موقتی خارش باشد. عوارض جانبی موضعی عبارتند از سوزش و احساس گزش موقت. بایستی دقت شود تا دارو با چشم‌ها تماس نیابد.

داروهای ضد سبوره

جدول ۶-۶۱ فرمولاسیون‌های موضعی برای درمان درماتیت سبوره‌ای را فهرست کرده است. این داروها کارایی متفاوتی دارند و ممکن است در موارد شدید، درمان همراه با کورتیکواستروئیدهای موضعی لازم باشد.

داروهای زاینده مو و ضد ایجاد مو

مینوکسیدیل

مینوکسیدیل موضعی (Rogaine) جهت معکوس نمودن فرآیند مینیاتوره شدن پیشرونده موهای انتهایی پوست سر در ارتباط با طاسی آندروژنیک (مردانه)، مؤثر است. طاسی فرق سر نسبت به طاسی ناحیه فرونتال، به درمان بهتر پاسخ می‌دهد. مکانیسم عمل مینوکسیدیل بر روی فولیکول‌های مو نامشخص است. بررسی‌های انجام شده بر روی مصرف درازمدت آن، نشان داده است که تأثیر مینوکسیدیل دایمی نیست و قطع درمان موجب ریزش موها ظرف ۶-۴ ماه خواهد شد. جذب پوستی مینوکسیدیل از پوست سر سالم

1. doxepin

2. pramoxine

جدول ۶-۶۱. داروهای ضد سبوره

جزء فعال	نام تجاری
کف بتامتازون والرات	Luxiq
شامپوی کلروکسین	Capitrol
شامپوی قطران زغال-سنگ	Ionil-T, Pentrax, T-Gel, Theraplex-T
شامپوی فلوسینولون استونید	FS Shampoo
شامپو و ژل کتوکونازول	Nizoral, Xolegel
شامپوی سلنیوم سولفاید	Selsun, Exsel
شامپوی زینک پیریتیون	DHS-Zinc, Theraolex-Z

ناچیز است، اما تأثیرات سیستمیک احتمالی بر روی فشارخون (فصل ۱۱) را می‌بایست در افراد دچار بیماری قلبی، مورد پایش قرار داد.

فیناستراید

فیناستراید[1] (Propecia) یک مهارکننده 5α- ردوکتاز است که تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون را متوقف می‌کند (فصل ۴۰ را ببینید). دی‌هیدروتسترون، آندروژن مسئول طاسی آندروژنیک در مردان مستعد از نظر ژنتیک است. فیناستراید خوراکی به میزان ۱ میلی‌گرم در روز، رشد موها را افزایش داده و از ریزش بیشتر موها در گروه قابل توجهی از مردان مبتلا به طاسی آندروژنیک جلوگیری می‌کند. درمان حداقل برای ۳ تا ۶ ماه باید ادامه یابد تا افزایش رشد موها یا کاهش ریزش آنها محسوس باشد. ادامه درمان با فیناستراید به منظور تداوم اثرات درمانی، لازم است. عوارض جانبی گزارش شده عبارتند از کاهش میل جنسی، اختلال در انزال و نعوظ؛ این عوارض در اکثر مردان پس از ادامه درمان و در تمامی مردان به دنبال توقف درمان برگشت‌پذیر هستند.

هیچ مدرکی دال بر فوائد استفاده از فیناستراید در زنان مبتلا به طاسی آندروژنیک در دست نیست. زنان باردار نباید به هیچ وجه از فیناستراید استفاده کرده یا با قرص‌های خرد شده آن تماس یابند، زیرا خطر ایجاد هیپوسپادیاس در جنین مذکر وجود دارد.

بیماتوپروست

بیماتوپروست (latisse) یک آنالوگ پروستاگلاندین است که به شکل محلول چشمی ۰/۰۳٪ جهت درمان هیپوتریکوزیس مژه چشم در دسترس است. مکانیسم عمل آن ناشناخته است. درمان شامل تجویز موضعی شبانه بر روی پوست لبه‌های پلک فوقانی در قاعده مژه‌ها با استفاده از یک اپلیکاتور یک بار مصرف برای هر پلک است. قبل از تجویز دارو باید لنزهای تماسی خارج شوند. عوارض جانبی عبارتند از خارش، پرخونی ملتحمه، پیگمانتاسیون پوست، و قرمزی پلک‌ها. هرچند تیره شدن عنبیه در صورت تجویز محدود دارو به پوست پلک فوقانی گزارش نشده است اما افزایش پیگمانتاسیون قهوه‌ای عنبیه که احتمالاً دائمی است در نتیجه ریختن محلول چشمی بر روی چشم اتفاق افتاده است.

افلورنیتین

افلورنیتین (Vaniqa) یک مهارکننده غیرقابل بازگشت اورنیتین دکربوکسیلاز است که مرحله محدودکننده سرعت را در بیوسنتز پلی‌آمین‌ها کاتالیز می‌نماید. پلی‌آمین‌ها جهت تقسیم و تمایز سلولی لازم هستند و مهار اورنیتین دکربوکسیلاز، سرعت رشد مو را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نشان داده شده که افلورنیتین به هنگامی که برای مدت ۶ ماه روزانه دوبار به کار برده شود، تقریباً در ۳۰٪ از زنان در کاهش رشد موهای صورت مؤثر است. مشاهده شده که رشد موها ۸ هفته پس از قطع درمان به سطح قبل از درمان باز می‌گردد. عوارض جانبی موضعی عبارتند از احساس سوزش و گزش و فولیکولیت.

■ داروهای ضدنئوپلاسم

در مورد درمان ملانوم در فصل ۵۴ بحث شده است. **آلی ترتینوئین** (Panretin) یک فرمولاسیون موضعی از ۹- سیس- رتینوئیک اسید است که جهت درمان ضایعات پوستی در بیماران مبتلا به سارکوم کاپوسی مرتبط با AIDS تأیید شده است. واکنش‌های موضعی ممکن است شامل اریتم شدید، ادم و وزیکولی شدن باشند و قطع درمان را ایجاب نمایند. بیمارانی که آلی ترتینوئین را مصرف می‌کنند نباید به طور همزمان از فرآورده‌های حاوی DEET استفاده کنند (یک جزء رایج در فرآورده‌های دورکنندهٔ حشرات).

بگزاروتن (Targretin) عضوی از زیرمجموعه رتینوئیدها است که به طور انتخابی به زیرنوع‌های گیرنده رتینوئید X متصل شده و آنها را فعال می‌نماید. این دارو هم به صورت خوراکی و هم یک ژل موضعی جهت درمان لنفوم سلول T پوستی در دسترس است. تراتوژنیسیته یک خطر قابل ملاحظه در درمان سیستمیک و موضعی با بگزاروتن است و زنان دارای توانایی باروری باید در سراسر دوره درمان و حداقل یک ماه پس از قطع درمان از حاملگی

1. finasteride

جدول ۷-۶۱. محصولات دارویی متفرقه و بیماری‌های پوستی که در آنها مورد استفاده می‌باشند.

دارو یا گروه دارویی	اختلالات بالینی	برای جزئیات بیشتر مراجعه کنید:
آنتی‌هیستامین‌ها	خارش (از هر نوع)، کهیر	فصل ۱۶
داروهای ضد مالاریا	لوپوس اریتماتوی سیستمیک، حساسیت به نور	فصل‌های ۳۶ و ۵۲
آنتی‌متابولیت‌ها	پمفیگوس، پمفیگوئید	فصل ۵۴
بکاپلرمین	زخم‌های نوروپاتی دیابتی	فصل ۴۱
کورتیکواستروئیدها	پمفیگوس، پمفیگوئید، لوپوس اریتماتو، درماتوزهای تماسی آلرژیک، و برخی از انواع معین درماتوزها	فصل ۳۹
سیکلوسپورین	پسوریازیس	فصل ۵۵
داپسون	درماتیت هرپتی فرم، erythema elevatum diutinum، پمفیگوس، پمفیگوئید، لوپوس اریتماتوی تاولی	فصل ۴۷
دنیلوکین دیفتیتوکس	لنفوم جلدی سلول T	فصل ۵۴ و ۵۵
دروسپیرنون/ اتینیل استرادیول	آکنه متوسط زنان	فصل ۳۹
تالیدومید	اریتما نودوزوم لپروزوم	فصل ۵۴ و ۵۵
میکوفنولات مفتیل	بیماری تاولی	فصل ۵۴ و ۵۵
ژل مکلورتامین	لنفوم جلدی سلول T	فصل ۵۴
متوتروکسات	پسوریازیس	فصل ۵۴
بلیموماب	لوپوس اریتماتوی سیستمیک	فصل ۳۶ و ۵۴
کاپسایسین	نورالژی بعد از عفونت هرپسی	فصل ۳۱

اجتناب نمایند. بگزاروتن ممکن است سطح تری‌گلیسریدها و کلسترول را افزایش دهد؛ بنابراین سطح چربی‌ها را در جریان درمان باید پایش کرد.

ویسمودگیب (Erivedge) و **سونی دگیب** (Odomzo) مهارکننده‌های خوراکی مسیر hedgehog هستند. این داروها جهت درمان کارسینوم سلول بازال متاستاتیک و یا کارسینوم سلول بازال بطور موضعی پیشرفته (locally advanced) در بیماران بزرگسال که کاندید جراحی یا رادیاسیون نیستند بکار می‌روند. این دو دارو در بیماران مبتلا به سندرم خال سلول بازال شدیداً مؤثرند. دوز توصیه شده ویسمودگیب ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه و برای سونی‌دگیب ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه می‌باشد. شایع‌ترین عوارض جانبی عبارتند از: ناتوانی در درک طعم‌ها[1]، احساس طعم غیرطبیعی در دهان[2]، طاسی، خستگی، و اسپاسم‌های عضلانی.

سطوح کراتینین و کراتین‌کیناز پایه سرم قبل از آغاز و حین درمان می‌توانند نشان‌دهندهٔ علائم عضلانی- اسکلتی چشمگیر باشند.

مهارکننده‌های مسیر hedgehog در حیوانات تراتوژن بوده و برای جنین و رویان سمی هستند. طی ۷ روز قبل از شروع درمان وضعیت بارداری زنانی که بطور بالقوه بارور هستند باید مشخص شود. مواجهه از طریق مایع منی می‌تواند رخ دهد.

وورینوستات (Zolinza) و **رومی دپسین** (Istodax) مهارکننده‌های هیستون دِاستیلاز هستند که برای درمان بیماران مبتلا به لنفوم‌های جلدی سلول T پیش‌رونده، پایدار یا عودکننده بعد از درمان اولیه سیستمیک تأیید شده‌اند. عوارض ناخواسته شامل آنمی، ترومبوسیتوپنی و مشکلات گوارشی است. آمبولی ریوی که با وورینوستات گزارش شده تا به امروز با رومی دپسین گزارش نشده است.

درمان‌های متفرقه

داروهایی که بطور اولیه برای درمان بیماری‌های دیگر بکار می‌روند نیز ممکن است به عنوان درمان خوراکی بیماری‌های پوستی دارای فایده باشند. برخی از این داروها در جدول ۷-۶۱ فهرست شده‌اند.

1. ageusia
2. dysgeusia

منابع

General

Bronaughs R, Maibach HI: *Percutaneous Penetration: Principles and Practices*, 4th ed. Taylor & Francis, 2005.

Lebwohl MG et al: *Treatment of Skin Disease*, 4th ed. Elsevier-Saunders, 2014.

Maibach HI, Gorouhi F: *Evidence-Based Dermatology*, 2nd ed. Peoples Medical Publishing, 2012.

Wakelin S, Maibach HI, Archer CB: *Systemic Drug Treatment in Dermatology*, 2nd ed. CRC Press, 2015.

Wilhem, KP, Zhai H, Maibach HI: *Marzulli & Maibach Dermatotoxicology*, 8th ed. Informa Healthcare, 2012.

Wolverton S: *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2nd ed. Saunders, 2007.

Antibacterial, Antifungal, & Antiviral Drugs

Baddour LM: Skin abscesses, furuncles, and carbuncles. UpToDate 2014; topic 7656.

James WD: Clinical practice. Acne. N Engl J Med 2005;352:1463.

Ectoparasiticides

Leone PA: Scabies and pediculosis pubis: An update of treatment regimens and general review. Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 3):S153.

Agents Affecting Pigmentation

Levitt J: The safety of hydroquinone. J Am Acad Dermatol 2007;57:854.

Stolk LML, Siddiqui AH: Biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacology of psoralens. Gen Pharmacol 1988;19:649.

Retinoids & Other Acne Preparations

Shalita AR et al: Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. Cutis 1999;63:349.

Thami GP, Sarkar R: Coal tar: Past, present and future. Clin Exp Dermatol 2002;27:99.

Tzellos T et al: Topical retinoids for the treatment of acne vulgaris. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD009470.

Anti-Inflammatory Agents

Brazzini B, Pimpinelli N: New and established topical corticosteroids in dermatology: Clinical pharmacology and therapeutic use. Am J Clin Dermatol 2002;3:47.

Williams JD, Griffiths CE: Cytokine blocking agents in dermatology. Clin Exp Dermatol 2002;27:585.

Keratolytic & Destructive Agents

Bhutani T, Hong J, Koo J: *Contemporary Diagnosis and Management of Psoriasis*, 5th ed. Handbooks in Healthcare, 2011.

Samarasekera EJ et al: Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: Systematic review and network meta-analyses. Br J Dermatol 2013;168:954.

پاسخ مطالعهٔ موردی

راجع به شروع درمان با داکسی‌سیکلین با بیمار صحبت شد. وی نگرانی‌هایی در مورد عوارض ناخواسته احتمالی درمان سیستمیک طولانی‌مدت بیان کرد. با توجه به این مسئله، استعمال روزانهٔ ژل بریمونیدین ٪۰/۳۳ در صبح‌ها به رژیم درمانی وی اضافه شد. بیمار به سرعت به درمان پاسخ داد و قرمزی صورت وی نیز بهبود چشمگیری یافت.

فصل

۶۲

داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های دستگاه گوارش

Kenneth R. McQuaid, MD

مطالعهٔ موردی

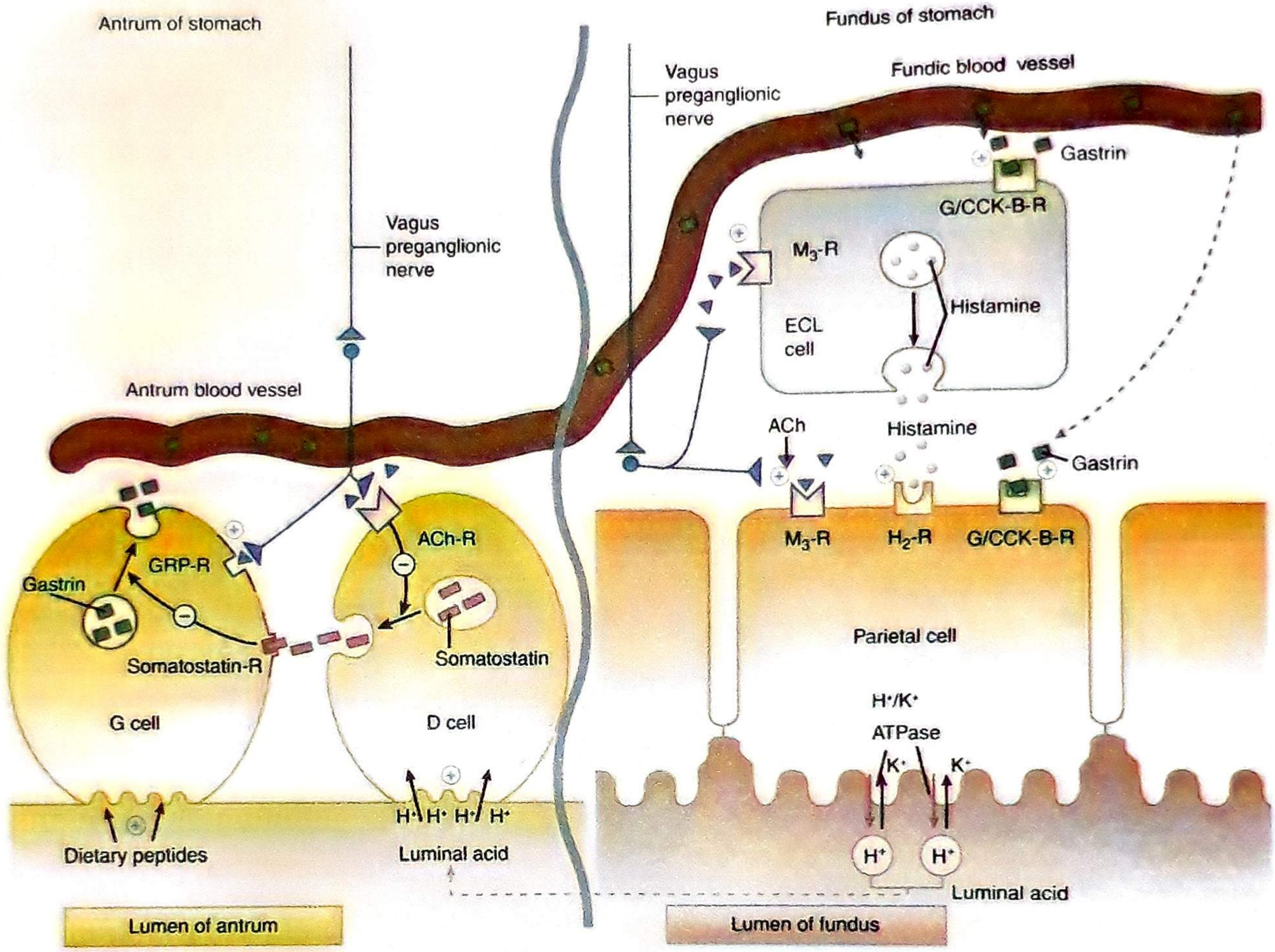
یک زن ۲۱ ساله مبتلا به بیماری کرون به همراه والدین خود برای مشاوره در رابطه با گزینه‌های درمانی مراجعه کرده است. بیماری کرون از ۲ سال پیش تشخیص داده شده و ایلئوم انتهایی و کولون پروگزیمال را (براساس کولونوسکوپی و رادیوگرافی رودهٔ باریک) گرفتار کرده است. بیمار ابتدا با مزالامین و بودزونید درمان شده و به خوبی پاسخ داده، اما از ۲ ماه پیش به عود علایم دچار شده است. بیمار دچار خستگی، دردهای شکمی، کرامپ و اسهال غیرخونی تا ۱۰ بار در روز بوده و ۷ کیلوگرم کاهش وزن داشته است. هیچ سابقه قابل توجه پزشکی یا جراحی دیگری در شرح حال بیمار وجود ندارد. داروهای مصرفی بیمار در حال حاضر مزالامین ۲/۴ گرم در روز و بودزونید ۹ میلی‌گرم در روز هستند. بیمار لاغر و خسته به نظر می‌رسد. در معاینه شکم، حساسیت در لمس بدون گاردینگ در ربع تحتانی راست وجود دارد؛ توده‌ای لمس نمی‌شود. در معاینه اطراف مقعد، حساسیت در لمس، شقاق یا فیستول وجود ندارد. در بررسی آزمایشگاهی، کم‌خونی و افزایش CRP دیده می‌شود. چه گزینه‌هایی برای کنترل فوری علایم و بیماری او وجود دارند؟ چه گزینه‌هایی برای مدیریت درازمدت در دسترس هستند؟

مقدمه

بسیاری از گروه‌های دارویی که در جای دیگری از این کتاب شرح داده شده‌اند، موارد استفاده‌ی مهمی جهت درمان بیماری‌های گوارشی و سایر ارگان‌ها دارا هستند. سایر گروه‌های دارویی تقریباً به صورت انحصاری برای اثرات آن‌ها در بیماریهای گوارشی مصرف می‌شوند؛ این داروها بر اساس استفاده‌های درمانی گروه‌بندی شده و در ذیل مورد بحث قرار می‌گیرند.

داروهای مورد استفاده در بیماری‌های اسید-پپتیک

بیماری‌های اسید- پپتیک شامل ریفلاکس معده به مری، زخم پپتیک (معده یا دوازدهه) و آسیب مخاطی مرتبط با استرس می‌باشند. در تمام این وضعیت‌ها، خوردگی‌ها یا زخم‌های مخاطی هنگامی روی می‌دهند که آثار سوزاننده عوامل مهاجم (اسید، پپسین، صفرا) بر عوامل دفاعی مخاط گوارشی (ترشح موکوس و بیکربنات، پروستاگلاندین‌ها، جریان خون، و فرآیند بازسازی و ترمیم به دنبال آسیب سلولی) غلبه نمایند. بیش از ۹۰٪ از زخم‌های پپتیک به علت عفونت با باکتری *هلیکوباکتر پیلوری* یا استفاده از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID) ایجاد می‌شوند.



شکل ۱-۶۲. نمایی از تنظیم فیزیولوژیک ترشح یون هیدروژن (اسید) توسط سلول‌های جداری غدد فوندوس معده. گاسترین (از طریق گیرنده گاسترین/ CCK-B)، استیل کولین (گیرنده M_3)، و هیستامین (گیرنده H_2)، سلول‌های جداری را به ترشح اسید وادار می‌کنند. اسید توسط پمپ پروتون H^+/K^+ ATPase از خلال غشای کانالیکولی سلول‌های جداری به فضای معده ترشح می‌شود. سلول های G آنتروم در پاسخ به پپتیدهای غذایی داخل لومنی، گاسترین را به داخل عروق خونی ترشح می‌کنند. گاسترین در داخل جسم معده از عروق خونی به بافت زیر مخاطی غدد فوندوس می‌رود و در این‌جا به گیرنده‌های گاسترین -CCK-B در سلول‌های جداری و سلول‌های شبه‌انتروکرومافین (ECL) متصل می‌شود. عصب واگ نورون‌های پس‌عقده‌ای دستگاه عصبی روده را به آزادسازی استیل‌کولین (Ach) وادار می‌کند که به گیرنده‌های M_3 در سلول‌های جداری و سلول‌های ECL متصل می‌شود. تحریک سلول‌های ECL توسط گاسترین (گیرنده CCK-B) یا استیل کولین (گیرنده M_3)، آزادسازی هیستامین را تحریک می‌کند، در داخل آنتروم معده، تحریک واگی نورون‌های روده‌ای پس‌عقده ای، آزادسازی گاسترین را به‌طور مستقیم توسط تحریک سلول‌های G آنتروم (از طریق پپتید آزادکننده گاسترین، GRP) و به‌طور غیرمستقیم توسط مهار ترشح سوماتوستاسین از سلول‌های D آنتروم افزایش می‌دهد. در نهایت، ترشح اسید باید خاتمه یابد. سلول های D آنتروم بر اثر افزایش غلظت اسید داخل معده و توسط CCK که از سلول های I دوازدهه در پاسخ به پروتئین‌ها و چربی‌ها به جریان خون می‌ریزد (نشان داده نشده)، سوماتوستاتین را ترشح می‌کنند. اتصال سوماتوستاتین به گیرنده‌ها در سلول‌های G آنتروم مجاور، از ادامه آزادسازی گاسترین جلوگیری می‌کند.

داروهای مورد استفاده در درمان اختلالات اسید- پپتیک ممکن است به دو گروه تقسیم شوند: داروهایی که اسیدیته داخل معده را کاهش می‌دهند و داروهایی که دفاع مخاطی را بهبود می‌بخشند.

داروهایی که اسیدیته داخل معده را کاهش می‌دهند

فیزیولوژی ترشح اسید

سلول جداری حاوی گیرنده‌هایی برای گاسترین (CCK-B)، هیستامین (H_2) و استیل‌کولین (موسکارینی، M_3) (شکل ۱-۶۲) است. هنگامی که استیل‌کولین (از اعصاب واگ پس‌عقده‌ای) یا گاسترین (که از سلول‌های G آنتروم به خون آزاد می‌شود) به گیرنده‌های سلول جداری متصل می‌شوند، موجب افزایش کلسیم سیتوزولی می‌گردند که به نوبه خود پروتئین کینازها را تحریک می‌کند و آنها نیز موجب تحریک ترشح اسید از یک H^+/K^+ATPase (پمپ پروتون) واقع در سطح کانالیکولار می‌گردند.

سلول‌های اندوکرین معده در مجاورت سلول‌های جداری قرار دارند که سلول‌های **شبیه انتروکرومافین (ECL)** نامیده می‌شوند. سلول‌های ECL دارای گیرنده‌هایی برای گاسترین و استیل‌کولین هستند که آزادسازی هیستامین را تحریک می‌کنند. هیستامین به گیرنده H_2 بر روی سلول جداری متصل می‌شود و موجب فعال شدن آدنیلیل سیکلاز می‌گردد که cAMP داخل سلولی را افزایش می‌دهد. cAMP و پروتئین‌کینازهایی را فعال می‌کند که ترشح اسید توسط H^+/K^+ATPase را تحریک می‌نمایند. عقیده بر این است که در انسان‌ها اثر عمده گاسترین بر روی ترشح اسید بطور غیرمستقیم با واسطه آزادسازی هیستامین از سلولهای ECL صورت می‌گیرد تا توسط تحریک مستقیم سلول‌های جداری. در مقابل، استیل‌کولین مستقیماً و به‌طور قوی سلول جداری را تحریک می‌کند.

ضد اسیدها (Antacid)

آنتی‌اسیدها قرنها است که در درمان بیماران مبتلا به سوءهاضمه و اختلالات اسید پپتیک به کار رفته‌اند. آنها رکن اصلی درمان بیماریهای اسید پپتیک بودند تا این‌که آنتاگونیستهای گیرندهٔ H_2 و مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) پدید آمدند. این داروها همچنان به طور شایع توسط بیماران به‌عنوان داروهای بدون نسخه جهت درمان سوزش سر دل و سوءهاضمه متناوب مورد استفاده قرار می‌گیرند.

داروهای ضد اسید معدی، بازهای ضعیفی هستند که با اسید هیدروکلریک معدی واکنش نموده، نمک و آب تولید می‌کنند. مکانیسم عمل عمده آنها کاهش اسیدیته معده است. پس از مصرف غذا تقریباً 45mEq/h اسید هیدروکلریک ترشح می‌شود. یک دوز منفرد از 156mEq آنتی‌اسید که یک ساعت پس از غذا داده شود، به طور مؤثری اسید معده را برای حداکثر ۲ ساعت خنثی می‌نماید. با این وجود، ظرفیت خنثی کنندگی اسید در میان فرمولاسیون‌های مختلف تجاری آنتی‌اسیدها بسیار متغیر است و بستگی به سرعت حل شدن (قرص در مقابل مایع)، حلالیت در آب، سرعت واکنش با اسید و سرعت تخلیه‌ی معده دارد.

بی‌کربنات سدیم (مانند بکینگ پودر، Alka-Seltzer) به سرعت با HCl واکنش می‌دهد و دی‌اکسیدکربن و NaCl تولید می‌نماید. تشکیل دی‌اکسیدکربن موجب اتساع معده و آروغ زدن می‌شود، قلیای واکنش نداده به راحتی جذب می‌شود و هنگامی که با دوز بالا و یا به بیماران مبتلا به نارسایی کلیه داده شود می‌تواند باعث آلکالوز متابولیک گردد. جذب کلرید سدیم ممکن است احتباس مایع را در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، فشارخون بالا و نارسایی کلیه تشدید نماید. **کربنات کلسیم** (مانند Tums، Os-Cal) انحلال‌پذیری کمتری دارد و به طور آهسته‌تر نسبت به بی‌کربنات سدیم با HCl واکنش می‌دهد و دی‌اکسیدکربن و $CaCl_2$ تولید می‌کند. کربنات کلسیم نیز همانند بی‌کربنات سدیم ممکن است موجب آروغ زدن یا آلکالوز متابولیک گردد. کربنات کلسیم جهت تعدادی از اندیکاسیونهای دیگر به غیر از خواص آنتی‌اسیدی به کار می‌رود (فصل ۴۲). دوزهای بیش از حد بی‌کربنات سدیم یا کربنات کلسیم به همراه فرآورده‌های لبنی حاوی کلسیم می‌توانند موجب هیپرکلسمی، نارسایی کلیوی و آلکالوز متابولیک (سندرم شیر- قلیا) گردند.

فرمولاسیون‌های حاوی **هیدروکسید منیزیم و هیدروکسید آلومینیم** به آهستگی با HCl واکنش می‌دهند و کلرید منیزیم یا کلرید آلومینیم و آب تولید می‌نمایند. از آنجا که گازی تولید نمی‌شود، آروغ زدن روی نمی‌دهد، آلکالوز متابولیک نیز به علت کارایی بالای واکنش خنثی‌سازی ناشایع است. از آنجا که نمک‌های منیزیم جذب نشده ممکن است موجب ایجاد یک اسهال اسموتیک گردند و نمک‌های آلومینیم ممکن است یبوست ایجاد کنند، این داروها معمولاً به همراه یکدیگر در فرمولاسیون‌های تجاری تجویز می‌شوند (مانند Gelusil، Maalox، Mylanta) تا اثرشان بر روی عملکرد روده‌ای به حداقل برسد. هم منیزیم و هم آلومینیم جذب شده و توسط کلیه ها دفع می‌گردند. بنابراین، بیماران مبتلا به نارسایی کلیه نباید این داروها را به مدت طولانی مصرف کنند.

تمام آنتی‌اسیدها ممکن است جذب داروهای دیگر را از طریق اتصال به دارو (کاهش جذب آن) یا افزایش pH داخل معده که حلالیت دارو را (بخصوص داروهای اسیدی یا بازی ضعیف) تغییر می‌دهد تحت تأثیر قرار دهند. بنابراین، آنتی‌اسیدها ظرف ۲ ساعت پس از دوزهای تتراسیکلین‌ها، فلوروکینولون‌ها، ایتراکونازول، و آهن نباید مصرف شوند.

جدول ۱-۶۲. مقایسه بالینی مسدودکننده‌های گیرنده H_2

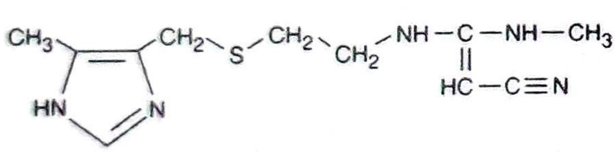
دارو	قدرت نسبی	دوز لازم برای مهار بیش از ۵۰٪ اسید برای ۱۰ ساعت	دوز معمول برای زخم حاد معده یا دوازدهه	دوز معمول برای بیماری ریفلاکس معده به مری	دوز معمول برای جلوگیری از خونریزی مرتبط با استرس
سایمتیدین	۱	۴۰۰ -۸۰۰ mg	۸۰۰ mg شبها یا ۴۰۰mg دو بار در روز	۸۰۰ mg دو بار در روز	انفوزیون مداوم ۵۰ mg/h
رانیتیدین	۱۰- ۴	۱۵۰ mg	۳۰۰ mg شبها یا ۱۵۰mg دو بار در روز	۱۵۰ mg دو بار در روز	انفوزیون مداوم ۶/۲۵ mg/h یا ۵۰ mg وریدی هر ۸-۶ ساعت
نیزاتیدین	۱۰- ۴	۱۵۰ mg	۳۰۰ mg شبها یا ۱۵۰mg دو بار در روز	۱۵۰ mg دو بار در روز	موجود نیست
فاموتیدین	۵۰- ۲۰	۲۰ mg	۴۰ mg هر شب یا ۲۰mg دو بار در روز	۲۰ mg دو بار در روز	۲۰ mg وریدی هر ۱۲ ساعت

آنتاگونیست‌های گیرنده H_2

آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 (که معمولاً به آنها مسدد H_2 گفته می‌شود) از زمان معرفی در دهه ۱۹۷۰ تا اوایل دهه ۱۹۹۰ شایعترین داروهای نسخه شده در جهان بوده‌اند (مصارف بالینی را ببینید). با شناخته شدن نقش *H Pylori* در بیماری زخم (که ممکن است با درمان ضد باکتری مناسب معالجه شود) و پیدایش مهارکننده‌های پمپ پروتون، استفاده از مسددهای H_2 نسخه‌ای به میزان قابل توجهی کاهش یافته است.

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

چهار آنتاگونیست H_2 دارای کاربرد بالینی هستند: سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین، و نیزاتیدین. هر چهار دارو به سرعت از روده جذب می‌شوند. سایمتیدین، رانیتیدین و فاموتیدین متحمل متابولیسم عبور اول می‌شوند که موجب فراهمی‌زیستی تقریباً ۵۰٪ می‌گردد. نیزاتیدین متابولیسم عبور اول اندکی دارد. نیمه‌عمرهای سرمی این چهار دارو در محدوده ۴-۱/۱ ساعت است. با این وجود، طول اثر آنها وابسته به دوز مصرف شده است (جدول ۱-۶۲). آنتاگونیستهای H_2 از طریق ترکیبی از متابولیسم کبدی، پالایش گلومرولی و ترشح توبولی کلیوی پاکسازی می‌شوند. در بیماران مبتلا به نارسایی متوسط تا شدید کلیوی (و احتمالاً نارسایی کبدی شدید) تنظیم دوز لازم است. در افراد مسن، کاهشی تا حد ۵۰٪ در کلیرانس دارو و همچنین کاهش قابل توجهی در حجم توزیع آن وجود دارد.



Cimetidine

فارماکودینامیک

آنتاگونیست‌های H_2 مهار رقابتی در گیرنده H_2 سلول جداری نشان می‌دهند و ترشح پایه و تحریک شده اسید را به صورت خطی و وابسته به دوز سرکوب می‌نمایند (شکل ۲-۶۲). آنها بسیار انتخابی هستند و گیرنده‌های H_1 یا H_3 را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند (فصل ۱۶). حجم ترشح معده و غلظت پپسین نیز کاهش می‌یابد.

آنتاگونیست‌های H_2 ترشح اسید تحریک شده توسط هیستامین و همچنین توسط گاسترین و داروهای مقلد کولین را از طریق دو مکانیسم کاهش می‌دهند. اول، مانع اتصال هیستامین آزاد شده از سلولهای ECL (توسط گاسترین یا تحریک واگ) به گیرنده‌های H_2 سلول جداری می‌شوند. دوم، تحریک مستقیم

سلول جداری توسط گاسترین یا استیل‌کولین موجب کاهش ترشح اسید در حضور بلوک گیرنده H_2 می‌گردد.

قدرت‌های چهار آنتاگونیست گیرنده H_2 در محدوده ۵۰ برابر متغیر است (جدول ۱-۶۲). با این وجود، همه آنتاگونیست‌های H_2 هنگامی که با دوزهای معمول نسخه داده شوند، ۷۰-۶۰٪ از کل ترشح اسید ۲۴ ساعته را مهار می‌نمایند. آنتاگونیست‌های H_2 به‌ویژه در مهار ترشح شبانه اسید مؤثر هستند (که به میزان زیادی به هیستامین وابسته است)، اما بر روی ترشح تحریک شده اسید توسط غذا (که توسط گاسترین و استیل‌کولین و همچنین هیستامین تحریک می‌شود) تأثیر متوسطی دارند. بدین‌ترتیب، pH شبانه و ناشتای داخل معده به ۵-۴ افزایش می‌یابد، اما تأثیر آن بر pH روزانه و تحریک‌شده با غذا کمتر است. دوزهای پیشنهادی تجویز شده موجب حفظ بیش از ۵۰٪ مهار اسید برای ۱۰ ساعت می‌شوند. این داروها معمولاً دو بار در روز تجویز می‌گردند. با دوزهایی که در فرمولاسیون‌های بدون نسخه وجود دارند، طول مدت مهار اسید ۱۰-۶ ساعت می‌باشد.

مصارف بالینی

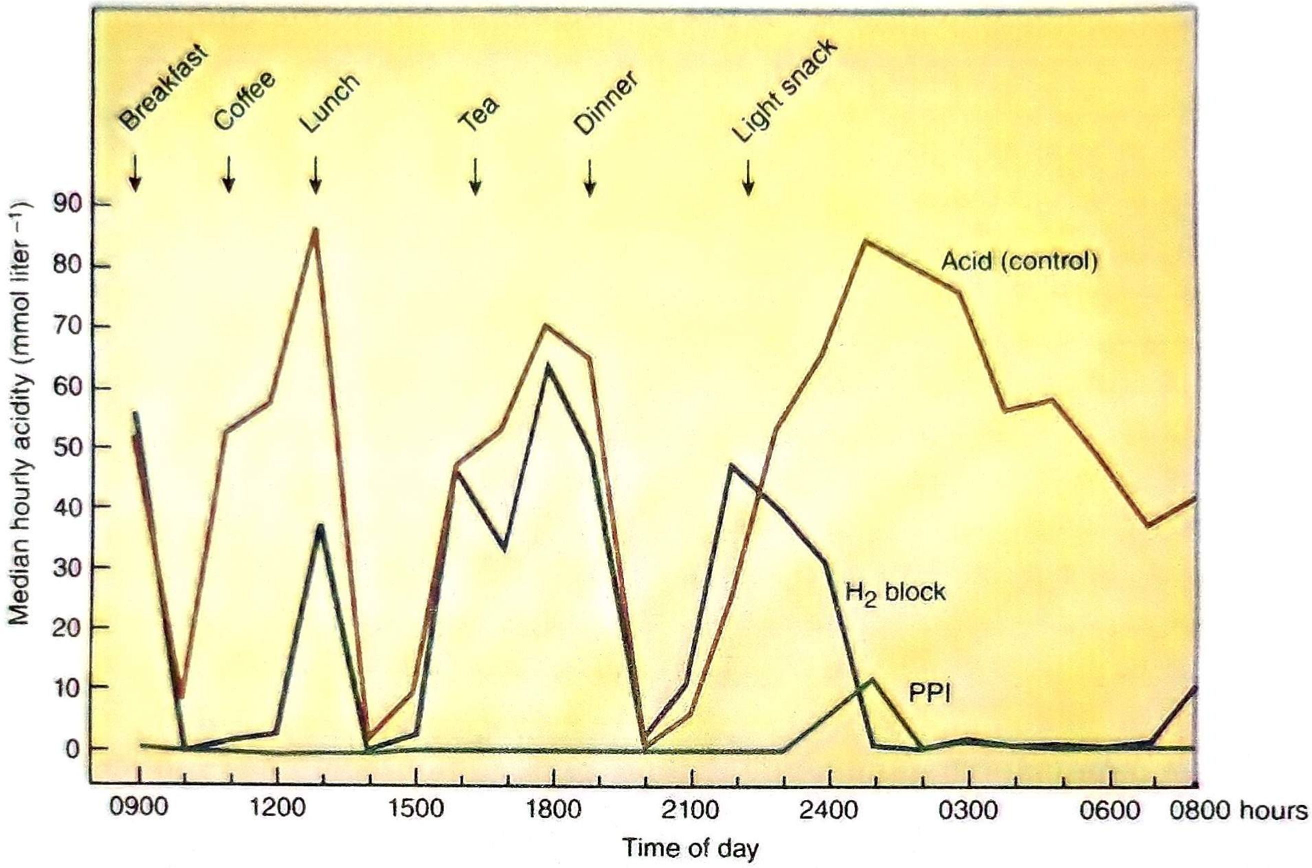
آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 همچنان تجویز می‌گردند. با این وجود، مهارکننده‌های پمپ پروتون (به ادامه توجه کنید) در مقایسه با آنتاگونیست‌های H_2 به‌طور شایع‌تری جهت اغلب اندیکاسیون‌های بالینی تجویز می‌شوند. هر چند ترکیبات بدون نسخه آنتاگونیست‌های H_2 به طور شایع توسط عموم مردم مورد استفاده قرار می‌گیرند.

۱. بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD) - بیماران مبتلا به سوزش سردل یا سوءهاضمه با تناوب کم (کمتر از ۳ بار در هفته) ممکن است آنتی‌اسید یا آنتاگونیست‌های H_2 را به صورت متناوب دریافت کنند. از آنجا که آنتی‌اسیدها موجب خنثی شدن سریع اسید می‌شوند، نسبت به آنتاگونیست‌های H_2 سریعتر علایم را از بین می‌برند. با این حال، اثر آنتی‌اسیدها کوتاه (۲-۱ ساعت) است و اثر آنتاگونیست‌های H_2 طولانی‌تر (۱۰-۶ ساعت) می‌باشد. آنتاگونیست‌های H_2 ممکن است به صورت پیشگیرانه و قبل از غذا در تلاش جهت کاهش احتمال سوزش سردل مصرف شوند. سوزش مکرر سردل با تجویز دو بار در روز آنتاگونیست‌های H_2 (جدول ۱-۶۲) یا PPIها بهتر درمان می‌شود. در بیماران مبتلا به ازوفاژیت خورنده (تقریباً نیمی از بیماران GERD)، آنتاگونیست‌های H_2 در کمتر از ۵۰٪ از بیماران موجب بهبود می‌شوند، اما مهار کننده‌های پمپ پروتون ترجیح داده می‌شوند، زیرا اسید معده را بهتر مهار می‌کنند.

۲. بیماری زخم‌پپتیک- مهارکننده‌های پمپ پروتون به میزان زیادی جایگزین آنتاگونیست‌های H_2 در درمان بیماری زخم پپتیک حاد شده‌اند. با این حال، در برخی موارد آگونیست‌های H_2 هنوز هم استفاده می‌شوند، سرکوب شبانه اسید در اکثریت بیماران مبتلا به زخم‌های بدون عارضه معده و دوازدهه موجب بهبود مؤثر زخم می‌گردد. بنابراین، تمام این داروها را می‌توان به صورت یک بار در روز و هنگام خواب تجویز کرد که در بیش از ۹۰-۸۰٪ موارد به دنبال ۸-۶ هفته درمان موجب بهبود زخم می‌گردند. در بیماران مبتلا به زخم‌های ناشی از آسپیرین یا سایر NSAID ها، NSAID را باید قطع کرد. اگر تجویز NSAID را بنا بر دلایل پزشکی و علیرغم زخم فعال باید ادامه دهیم، از یک مهار کننده پمپ پروتون به جای یک آنتاگونیست H_2 باید استفاده کنیم، تا زخم با اعتماد بیشتری بهبود یابد. در افراد مبتلا به زخم پپتیک حاد بر اثر *H.pylori*، آنتاگونیست‌های H_2 دیگر نقش مهمی ایفا نمی‌کنند. *H.pylori* را باید با تجویز یک مهارکننده پمپ پروتون و دو آنتی‌بیوتیک به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز درمان کرد (به ادامه بحث مراجعه کنید). تجویز یک مهارکننده پمپ پروتون و دو آنتی‌بیوتیک به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز درمان کرد (به ادامه بحث مراجعه کنید).

۳. سوءهاضمه بدون زخم- آنتاگونیست‌های H_2 به‌طور شایع به عنوان داروهای با نسخه و بدون نسخه جهت درمان سوءهاضمه متناوبی که به علت زخم پپتیک ایجاد نشده به کار می‌روند. با این حال، فواید آنها در مقایسه با دارونما هرگز به طور قانع کننده‌ای نشان داده نشده است.

۴. پیشگیری از خونریزی ناشی از گاستریت مرتبط با استرس- خونریزی قابل توجه از نظر بالینی از زخم یا خوردگی دستگاه گوارش فوقانی در ۱ تا ۵ درصد از بیماران بسیار بدحال بر اثر اختلال در مکانیسم‌های دفاعی مخاط به دلیل خونرسانی ناکافی روی می‌دهد. اگرچه اکثر بیماران بسیار بدحال ترشح اسید طبیعی یا کاهش‌یافته دارند، مطالعات متعدد نشان داده که داروهای فزاینده pH داخل معده (آنتاگونیست‌های H_2 یا مهارکننده پمپ پروتون)، احتمال بروز خونریزی قابل توجه بالینی را کاهش می‌دهند و باید جهت بیمارانی که در معرض خطر بالای خونریزی گوارشی هستند تجویز شوند. با این حال، داروی بهینه در حال حاضر مشخص نیست. در بیمارانی که قادر به دریافت داروی خوراکی نیستند می‌توان از PPIها یا آنتاگونیست‌های H_2 داخل وریدی استفاده کرد. انفوزیون پیوسته آنتاگونیست‌های H_2 نسبت به تزریق یکجا ترجیح داده می‌شوند، زیرا pH معده را بطور پایدارتری افزایش می‌دهند.



شکل ۲-۶۲. میانه ۲۴ ساعته اسیدیته داخل معده قبل از درمان (قرمز)، بعد از ۱ ماه درمان با رانیتیدین ۱۵۰mg دوبار در روز (آبی، مسدد H_2) یا اومپرازول ۲۰mg یکبار در روز (سبز ، PPI). توجه کنید که آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 بر ترشح اسید شبانه اثر قابل توجهی دارند، امّا بر ترشح اسید بعد از غذا اثر متوسطی دارند. مهارکننده‌های پمپ پروتون ترشح اسید شبانه و بعد از غذا را به شدت مهار می‌کنند.

عوارض ناخواسته

آنتاگونیست‌های H_2 داروهای فوق‌العاده بی‌خطری هستند. عوارض جانبی در کمتر از ۳ درصد از بیماران روی می‌دهند و عبارتند از اسهال، سردرد، خستگی، درد عضلانی و یبوست. براساس برخی مطالعات، آنتاگونیست‌های H_2 (یا مهارکننده‌های پمپ پروتون) داخل وریدی ممکن است خطر پنومونی بیمارستانی را در بیماران بسیار بدحال افزایش دهند.

تغییرات وضعیت ذهنی (گیجی[1]، توهم، برآشفتگی) ممکن است با تجویز آنتاگونیست‌های H_2 به‌صورت وریدی روی دهند، بخصوص در بیماران بخش مراقبت ویژه که مسن‌تر بوده و یا دچار اختلال عملکرد کبدی یا کلیوی هستند. این وقایع ممکن است با سایمتیدین شایعتر باشند. تغییرات وضعیت ذهنی در بیماران سرپایی به ندرت روی می‌دهند.

سایمتیدین اتصال دی‌هیدروتستوسترون به گیرنده‌های آندروژن را مهار می‌کند، مانع متابولیسم استرادیول شده و سطوح پرولاکتین سرم را افزایش می‌دهد. هنگامی‌که این دارو به صورت درازمدت و یا با دوز بالا مصرف شود ممکن است موجب ژنیکوماستی یا ناتوانی جنسی در مردان و گالاکتوره در زنان گردد. این اثرات مختص سایمتیدین هستند و با سایر آنتاگونیستهای H_2 روی نمی‌دهند.

اگرچه هیچ اثر زیانبار شناخته‌شده‌ای بر روی جنین وجود ندارد، اما آنتاگونیست‌های H_2 از جفت عبور می‌کنند و بنابراین نباید برای زنان باردار تجویز شوند، مگر این که کاملاً ضروری باشند. آنتاگونیست‌های H_2 به داخل شیر مادر ترشح می‌شوند و بنابراین ممکن است نوزادان شیر مادرخوار را تحت تأثیر قرار دهند.

آنتاگونیست‌های H_2 به ندرت ممکن است موجب دیسکرازی‌های خونی گردند. مسدود شدن گیرنده‌های H_2 قلبی ممکن است موجب برادیکاردی شود، اما به ندرت دارای اهمیت بالینی است. آنفوزیون سریع داخل وریدی ممکن است از طریق مسدود شدن گیرنده‌های H_2 قلبی برادی‌کاردی و افت فشارخون ایجاد کند؛ بنابراین، تزریق داخل وریدی باید در طی ۳۰ دقیقه

1. confusion

انجام گیرد. آنتاگونیست‌های H_2 به‌طور نادر موجب ناهنجاری‌های برگشت‌پذیر در شیمی کبدی می‌شوند.

تداخلات دارویی

سایمتیدین با چندین مسیر مهم متابولیسم دارویی سیتوکروم P450 کبدی تداخل می‌کند که عبارتند از مسیرهایی که با CYP1A2، CYP2C9، CYP2D6 و CYP3A4 کاتالیز می‌شوند (فصل ۴). بنابراین، نیمه عمر داروهایی که از طریق این مسیرها متابولیزه می‌شوند ممکن است افزایش یابد. رانیتیدین با میل ترکیبی ۱۰-۴ برابر کمتر نسبت به سایمتیدین به سیتوکروم P450 متصل می‌گردد. نیزاتیدین و فاموتیدین تداخل کم اهمیتی با CYP دارند.

آنتاگونیست‌های H_2 با کراتینین و داروهای خاصی (از قبیل پروکائین‌آمید) جهت ترشح توبولی کلیوی رقابت می‌کنند. تمام این داروها به جز فاموتیدین، متابولیسم عبور اول معده‌ای اتانول را (بخصوص در زنان) مهار می‌نمایند. اگرچه اهمیت این موضوع هنوز مورد تردید است، اما افزایش فراهمی‌زیستی اتانول می‌تواند موجب افزایش سطوح خونی اتانول گردد.

مهار کننده‌های پمپ پروتون

این داروهای مؤثر مهارکننده اسید از زمان معرفی در اواخر دهه ۱۹۸۰، نقشی اساسی در درمان بیماری‌های اسید- پپتیک پیدا کرده‌اند. آنها در حال حاضر از پرفروش‌ترین داروهای سطح دنیا هستند.

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

شش مهارکننده پمپ پروتون جهت استفاده بالینی در دسترس می‌باشند: **اومپرازول، لانسوپرازول، رابپرازول، پانتوپرازول، ازومپرازول**[1] و **دکس‌لانسوپرازول**. همگی ترکیبات استخلاف شده بنزایمیدازول هستند که از نظر ساختمانی شبیه آنتاگونیست‌های H_2 هستند (شکل ۳-۶۲)، اما مکانیسم عمل کاملاً متفاوتی دارند. اومپرازول و لانسوپرازول مخلوط‌های راسمیک از ایزومرهای R و S هستند. ازومپرازول ایزومر S از اومپرازول و دکس‌لانسوپرازول ایزومر R لانسوپرازول است. تمام این داروها به صورت فرمولاسیون خوراکی در دسترس هستند. ازومپرازول و پانتوپرازول به صورت فرمولاسیون وریدی نیز موجود هستند (جدول ۲-۶۲).

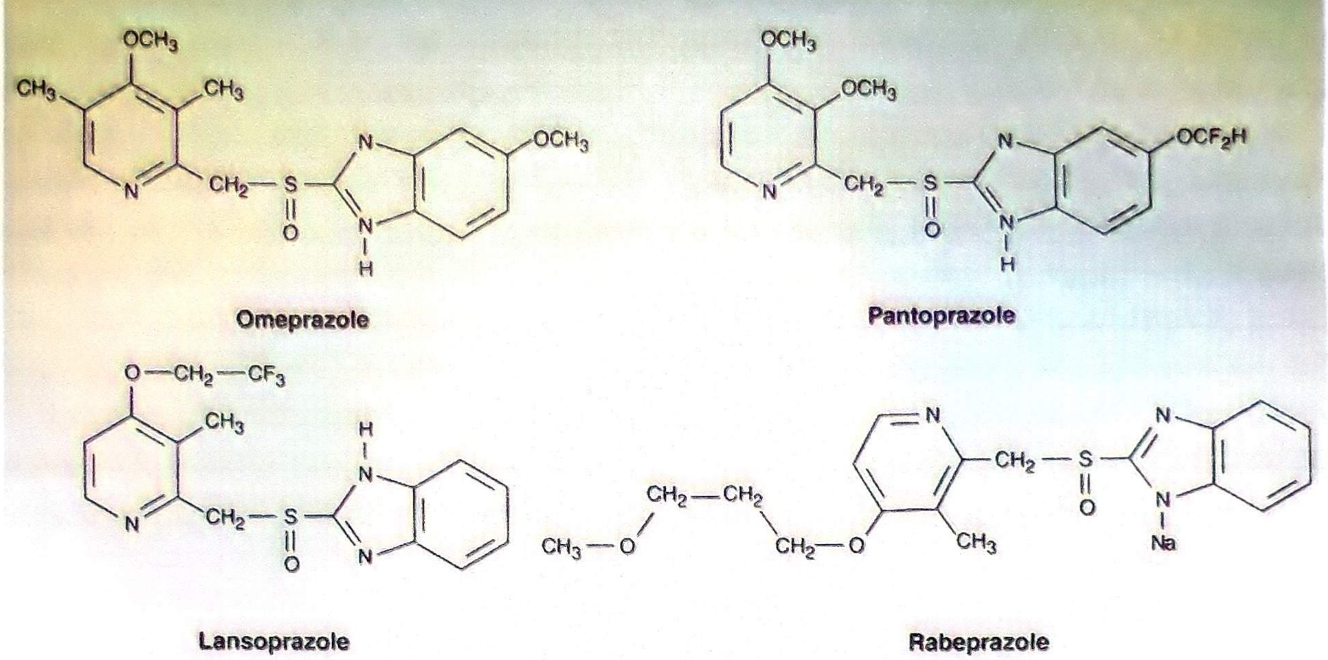
مهارکننده‌های پمپ پروتون به صورت پیش داروهای غیرفعال تجویز می‌شوند. جهت حفاظت از پیش‌داروی حساس به اسید از تخریب سریع در لومن معده، این داروها به صورت کپسول‌ها یا قرص‌هایی با پوشش روده‌ای مقاوم به اسید و رهایش تأخیری تهیه شده‌اند. پس از گذشتن از معده به داخل لومن قلیایی روده پوشش روده‌ای حل می‌شود و پیش‌دارو جذب می‌گردد. در اطفال یا بیماران مبتلا به دیسفاژی یا دارای لوله تغذیه روده‌ای، کپسول‌ها (نه قرص‌ها) را می‌توان باز و میکروگرانول‌ها را در آب سیب یا پرتقال یا در غذای نرم حل کرد. ازومپرازول، اومپرازول و پانتوپرازول به صورت سوسپانسیون‌های خوراکی نیز موجود هستند. لانسوپرازول به شکل قرصی است که در دهان تجزیه می‌شود و رابپرازول به شکلی موجود است که می‌تواند روی غذا پاشیده شود. به‌علاوه، اومپرازول به شکل پودر هم در دسترس است (کپسول یا پاکت) که حاوی بیکربنات سدیم است (۱۶۸۰ - ۱۱۰۰ میلی‌گرم $NaHCO_3$؛ ۴۶۰mg-۳۰۴ سدیم) تا داروی برهنه (فاقد پوشش روده‌ای) از تجزیه در برابر اسید در امان بماند. پس از تجویز به معده خالی از دهان یا لوله معده، این سوسپانسیون «سریع رهش» به جذب سریع اومپرازول (۳۰ دقیقه > T_{max}) می‌انجامد و مهار اسید آغاز می‌شود.

PPIها بازهای ضعیف (pK_a ۵-۴) لیپوفیل هستند و بعد از جذب روده‌ای به آسانی از خلال غشاهای لیپیدی به بخش‌های اسیدی (نظیر کانالیکول‌های سلول جداری) انتشار می‌یابند. در داخل بخش اسیدی، پیش‌دارو به سرعت پروتون دریافت می‌کند و در داخل کانالیکول سلول جداری توسط به دام انداخته شدن[2] هندرسون- هاسلباخ (فصل ۱) تا بیش از ۱۰۰۰ برابر تغلیظ می‌گردد. در آنجا، به سرعت متحمل تبدیل مولکولی به فرم فعال یعنی کاتیون سولفونامیدی تیوفیلیک واکنش‌پذیر می‌گردد. این سولفونامید با $H^+/K^+ATPase$ واکنش داده و با آن یک پیوند دی‌سولفید کووالان تشکیل می‌دهد و آنزیم را به طور برگشت‌ناپذیر غیرفعال می‌سازد.

فارماکوکینتیک مهارکننده‌های پمپ پروتون موجود، در جدول ۲-۶۲ نشان داده شده است. اومپرازول سریع رهش در مقایسه با دیگر فرمولاسیون‌های خوراکی، تأثیر ضداسید سریعتری دارد. اگرچه تفاوت‌ها در ویژگی‌های فارماکوکینتیک ممکن است بر سرعت آغاز و مدت مهار اسید در چند روز نخست درمان مؤثر باشند، این مسائل در روزهای بعدی مصرف چندان اهمیت بالینی ندارند. فراهمی‌زیستی آنها با غذا تقریباً ۵۰٪ کاهش می‌یابد، بنابراین داروها باید با معده خالی تجویز شوند. در حالت ناشتا، تنها ۱۰٪ از پمپ‌های پروتون به‌طور فعال اسید ترشح می‌کنند و مستعد مهار هستند. مهارکننده‌های پمپ پروتون باید تقریباً یک ساعت قبل از غذا (معمولاً صبحانه) تجویز شوند، به نحوی که حداکثر غلظت سرمی با حداکثر فعالیت ترشحی پمپ پروتون همزمان

1. esomeprazole

2. Trapping



شکل ۳-۶۲. ساختمان مولکولی مهارکننده‌های پمپ پروتون: اومپرازول، لانسوپرازول، و پانتوپرازول نمک سدیم رابپرازول، اومپرازول و ازومپرازول دارای ساختمان شیمیایی مشابهی هستند (به متن مراجعه کنید).

جدول ۲-۶۲. فارماکوکینتیک مهارکننده‌های پمپ پروتون

دارو	فراهمی زیستی	نیمه‌عمر (ساعت)	T_{max} (ساعت)	pK_a	دوز متعارف برای زخم پپتیک یا GERD
امپرازول	۶۵-۴۰ درصد	۱-۰/۵	۳-۱	۴	۴۰-۲۰ mg در روز
ازومپرازول	> ۸۰	۱/۵	۱/۶	۴	۴۰-۲۰ mg در روز
لانسوپرازول	> ۸۰	۲-۱	۱/۷	۴	۳۰ mg در روز
دکس‌لانسوپرازول	موجود نیست	۲-۱	۵	۴	۶۰-۳۰ mg در روز
پنتوپرازول	۷۷	۱/۹-۱	۴-۲/۵	۳/۹	۴۰ mg در روز
رابپرازول	۵۲	۲-۱	۳/۱	۵	۲۰ mg در روز

گردد. این داروها نیمه‌عمر سرمی کوتاهی در حدود ۱/۵ ساعت دارند. با این حال طول مدت مهار اسید به علت غیر فعال شدن برگشت‌ناپذیر پمپ پروتون تا ۲۴ ساعت است. حداقل ۱۸ ساعت زمان جهت سنتز مولکول‌های پمپ $H^+/K^+ATPase$ جدید لازم است. از آنجا که تمام پمپ‌های پروتون با دوز اول دارو غیرفعال نمی‌شوند، تا ۴-۳ دوز روزانه از دارو جهت رسیدن به پتانسیل کامل مهار اسید لازم است. به طور مشابه، پس از قطع دارو ۴-۳ روز طول می‌کشد تا ترشح کامل اسید بازگردد.

مهارکننده‌های پمپ پروتون متحمل متابولیسم سریع عبور اول و سیستمیک کبدی می‌شوند و دارای کلیرانس کلیوی قابل اغماضی هستند. کاهش دوز در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه یا بیماری کبدی خفیف تا متوسط لازم نیست، اما در بیماران مبتلا به اختلال شدید کبدی باید در نظر گرفته شود. اگرچه پمپ‌های پروتونی دیگری در بدن وجود دارند، اما به نظر می‌رسد که $H^+/K^+ATPase$ فقط در سلول جداری وجود دارد و از نظر ساختمانی و عملکردی از سایر آنزیمهای انتقال دهنده H^+ متمایز است.

فرمولاسیون وریدی ازومپرازول و پنتوپرازول مشخصاتی مشابه با داروهای خوراکی دارند. هنگامی که به بیمار ناشتا داده شوند، پمپ‌های اسیدی که به طور فعال در حال ترشح هستند را

غیرفعال می‌کنند، اما بر روی پمپ‌های غیرفعال موجود در وزیکول‌های غیرمترشحه تأثیری ندارند. از آنجا که نیمه‌عمر یک تزریق منفرد از فرمولاسیون وریدی کوتاه است، ترشح اسید چند ساعت بعد و در زمانی‌که پمپ‌ها از توبولووزیکولها به سطح کانالیکولار حرکت می‌کنند به حالت اولیه باز می‌گردد. بنابراین، به منظور ایجاد حداکثر مهار، فرمولاسیون‌های وریدی باید طی ۴۸-۲۴ ساعت اول به صورت انفوزیون مداوم و یا به صورت تزریقات یکجای مکرر داده شود. دوز بهینه PPIهای وریدی جهت رسیدن به مهار حداکثر در بیماران ناشتا هنوز مشخص نشده است.

از دیدگاه فارماکوکینتیک، مهارکننده‌های پمپ پروتون داروهای ایده آلی هستند: آنها نیمه‌عمر سرمی کوتاهی دارند، در نزدیکی محل اثر خود تغلیظ و فعال می‌شوند و طول اثر زیادی دارند.

فارماکودینامیک

برخلاف آنتاگونیستهای H_2، مهارکننده‌های پمپ پروتون هم ترشح هنگام ناشتا و هم ترشح تحریک‌شده با غذا را مهار می‌کنند، زیرا مسیر مشترک نهایی ترشح اسید (پمپ پروتون) را مهار می‌نمایند. در دوزهای استاندارد، مهارکننده‌های پمپ پروتون ۹۸-۹۰٪ از ترشح ۲۴ ساعته اسید را مهار می‌کنند (شکل ۲-۶۲). وقتی دوزهای معادل تجویز شوند، تفاوت اندکی در کارایی بالینی داروهای مختلف مشاهده می‌گردد. در یک مطالعه متقاطع بر روی بیمارانی که پنج نوع مهارکننده پمپ پروتون را طولانی‌مدت مصرف می‌کردند، میانگین ۲۴ ساعته pH معده از ۳/۳ (پنتوپرازول ۴۰ میلی‌گرم) تا ۴ (ازومپرازول ۴۰ میلی‌گرم) و میانگین تعداد ساعاتی که pH بالاتر از ۴ قرار داشت، از ۱۰/۱ (پنتوپرازول ۴۰ میلی‌گرم) تا ۱۴ (ازومپرازول ۴۰ میلی‌گرم) بود. هرچند دکس‌لانزوپرازول یک فرمولاسیون آهسته‌رهش دارد که باعث T_{max} طولانی‌تر و AUC بیشتری نسبت به سایر مهارکننده‌های پمپ پروتون می‌شود، اما به نظر می‌رسد توانایی آن در سرکوب ترشح اسید معده قابل مقایسه با سایر PPIها است. علت این امر آن است که سرکوب اسید معده بیشتر از آنکه به فارماکودینامیک داروهای مختلف بستگی داشته باشد به غیرفعال شدن غیر قابل برگشت پمپ پروتون وابسته است.

مصارف بالینی

۱. بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD)- مهارکننده‌های پمپ پروتون مؤثرترین داروها جهت درمان بیماری ریفلاکس خورنده، عوارض مری بیماری ریفلاکس (تنگی پپتیک یا مری بارت) و تظاهرات خارج مری در بیماری ریفلاکس هستند. دوز یک بار در روز در ۹۰-۸۵ ٪ از بیماران موجب رفع علایم و بهبود بافتی می‌شود و تا ۱۵٪ از بیماران به دوز دو بار در روز نیاز دارند.

در بیش از ۸۰ ٪ بیماران، ظرف ۶ ماه پس از قطع یک مهارکننده پمپ پروتون علایم GERD عود می‌کنند. به این علت، درمان نگهدارنده دراز مدت روزانه با دوز کامل یا نصف دوز مهارکننده پمپ پروتون اغلب در بیماران مبتلا به ازوفاژیت خورنده (erosive) یا عوارض مربوط به مری لازم است. بسیاری از بیماران مبتلا به GERD غیرخورنده ممکن است با دوره‌های متناوب PPIها یا آنتاگونیست‌های H_2 برای علایم عودکننده هر موقع نیاز باشد («موقع نیاز»)[1] به خوبی درمان شوند.

در حال حاضر در بالین، بسیاری از بیماران مبتلا به GERD علامت‌دار به طور تجربی و بدون آندوسکوپی قبلی با دارو درمان می‌شوند، یعنی بدون آگاهی از این‌که آیا بیمار دچار بیماری ریفلاکس خورنده است یا غیرخورنده. درمان تجربی با مهار کننده‌های پمپ پروتون در ۸۰-۷۰ ٪ بیماران موجب رفع پایدار علایم (در مقایسه با ۶۰-۵۰٪ بیماران درمان شده با آنتاگونیست‌های H_2) می‌گردد. به علت کاهش‌های اخیر در هزینه‌ها، مهارکننده‌های پمپ پروتون به طور فزاینده‌ای به عنوان درمان خط اول جهت بیماران مبتلا به GERD علامت‌دار به کار می‌روند. با این حال، از نظر نگرانی‌های اخیر از جهت ایمنی، آغاز درمان تجربی با یک آنتاگونیست H_2 باید در نظر گرفته شود.

سرکوب پایدار اسید با تجویز دو بار در روز مهارکننده‌های پمپ پروتون برای مدت حداقل ۳ ماه جهت درمان عوارض مری بیماری ریفلاکس (آسم، سرفه مزمن، لارنژیت و درد سینه غیرقلبی) به کار می‌رود.

۲. بیماری زخم پپتیک- در مقایسه با آنتاگونیست‌های H_2، مهارکننده‌های پمپ پروتون موجب رفع سریعتر علایم و بهبود زودتر زخم دوازدهه و به میزان کمتر زخم معده می‌شوند، تمام مهارکننده‌های پمپ پروتون بیش از ۹۰٪ زخم‌های دوازدهه را ظرف ۴ هفته و درصد مشابهی از زخم‌های معده را ظرف ۸-۶ هفته بهبود می‌بخشند.

الف) زخم‌های ناشی از هلیکوباکتر پیلوری- جهت زخم‌های ناشی از *H Pylori* دو هدف درمانی وجود دارد: بهبود زخم و ریشه‌کنی ارگانیسم. مؤثرترین رژیم‌ها جهت ریشه‌کن کردن *H Pylori* شامل ترکیباتی از دو آنتی‌بیوتیک و یک مهارکننده پمپ پروتون هستند. مهارکننده‌های پمپ پروتون از طریق چند مکانیسم موجب ریشه‌کنی *H Pylori* می‌شوند: خواص ضدمیکروبی مستقیم

1. on demand

(خفیف) و پایین آوردن حداقل غلظت مهارکننده آنتی‌بیوتیکها علیه *H Pylori* از طریق افزایش pH داخل معده. تا این اواخر شایعترین رژیم درمانی توصیه شده تشکیل می‌شد از یک رژیم ۱۴ روزه "سه دارویی": یک مهارکننده پمپ پروتون دو بار در روز، کلاریترومایسین ۵۰۰ mg دو بار در روز، و یا آموکسی‌سیلین ۱ g دو بار در روز یا مترونیدازول ۵۰۰ mg دو بار در روز. به دلیل روند رو به افزایش شکست‌های درمانی که ناشی از افزایش مقاومت نسبت به کلاریترومایسین می‌باشد، در حال حاضر رژیم "چهار دارویی" به عنوان درمان خط اول جهت برخی بیماران توصیه می‌شود. این بیماران عبارتند از کسانی که بدلیل مواجهه قبلی یا اقامت در مناطقی که مقاومت بالایی نسبت به کلاریترومایسین وجود دارد. احتمال می‌رود در برابر آن مقاوم باشند. اکنون دو رژیم درمانی ۱۴ روزه مورد توصیه هستند، هر دو شامل یک PPI دو بار در روز به همراه الف) ساب‌سالیسیلات بیسموت ۵۲۴ میلی‌گرم، مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم و تتراسیکلین ۵۰۰ میلی‌گرم هر کدام چهار نوبت در روز؛ و یا ب) آموکسی‌سیلین ۱ گرم، کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی‌گرم و مترانیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم، هر کدام دو بار در روز می‌باشند. بعد از تکمیل درمان آنتی‌بیوتیکی، باید PPI بصورت روزانه به مدت مجموعاً ۴ تا ۶ هفته ادامه داده شود تا از بهبود کامل زخم اطمینان حاصل کنیم.

ب) زخم‌های ناشی از NSAID- جهت بیماران مبتلا به زخم‌های ناشی از آسپیرین یا سایر NSAID ها، آنتاگونیست‌های H_2 یا مهارکننده‌های پمپ پروتون تا زمانی که مصرف NSAIDها قطع شده باشد موجب بهبود سریع زخم می‌شوند. ادامه استفاده از NSAID موجب اختلال در بهبود زخم می‌گردد. در آن گروه از بیماران مبتلا به زخم ناشی از NSAID که به ادامه تجویز NSAID نیاز دارند، درمان با یک مهارکننده پمپ پروتون، زخم را با اطمینان بیشتری بهبود می‌بخشد.

در ۲۰-۱۰٪ از افرادی که به طور مکرر NSAID می‌گیرند، زخم‌های پپتیک بدون علامت ایجاد می‌شوند و عوارض مرتبط با زخم (خونریزی، پرفوراسیون) در ۲-۱٪ از بیماران در سال روی می‌دهند، مهارکننده‌های پمپ پروتون به صورت یک بار در روز جهت کاهش میزان بروز زخم و عوارض زخم در بیمارانی که آسپیرین یا سایر NSAIDها را دریافت می‌کنند مؤثر هستند.

ج) پیشگیری از خونریزی مجدد زخمهای پپتیک- در بیماران مبتلا به خونریزی حاد گوارشی ناشی از زخم‌های پپتیک، خطر خونریزی مجدد از زخم‌هایی که دارای یک رگ قابل مشاهده یا لخته چسبیده هستند افزایش می‌یابد. با استفاده از مهارکننده‌های پمپ پروتون که برای ۵-۳ روز به صورت درمان خوراکی با دوز بالا (مانند اومپرازول ۴۰mg خوراکی دو بار در روز) یا به صورت انفوزیون مداوم وریدی تجویز شوند، خونریزی مجدد از این زیرگروه از زخم‌های دارای خطر بالا به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد. محققین معتقدند که اگر pH داخل معده از ۶ بالاتر باشد، انعقاد و تجمع پلاکت‌ها تسریع می‌شود. دوز بهینه مهارکننده پمپ پروتون از راه وریدی برای دستیابی و حفظ مهار تقریباً کامل اسید ناشناخته است؛ با این حال، دوز اولیه یک جای ازومپرازول یا پنتوپرازول (۸۰mg) و متعاقباً انفوزیون پیوسته (۸mg در ساعت) معمولاً توصیه می‌شود.

۳. *سوءهاضمه بدون زخم*- مهارکننده‌های پمپ پروتون دارای تأثیرگذاری متوسطی جهت درمان سوءهاضمه بدون زخم هستند و نسبت به دارونما در ۲۰-۱۰٪ بیشتر از بیماران سودمند هستند. علی‌رغم استفاده رو به افزایش آنها جهت این اندیکاسیون، برتری آنها نسبت به آنتاگونیست‌های H_2 (یا حتی دارونما) به طور قطعی نشان داده نشده است.

۴. *پیشگیری از خونریزی مخاطی بر اثر استرس*- همان‌طور که پیش از این بیان شد (آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی H_2 را ببینید). مهارکننده‌های پمپ پروتون (از راه خوراکی، لوله‌بینی-معده، یا انفوزیون داخل وریدی) به منظور کاهش خطر خونریزی قابل توجه بالینی مخاطی ناشی از استرس در بیماران بسیار بدحال به کار می‌روند. تنها مهارکننده پمپ پروتون که توسط FDA برای این اندیکاسیون پذیرفته شده، شکل خوراکی اومپرازول سریع‌رهش است که از راه لوله بینی- معده دو بار در روز نخست و سپس یک بار در روزهای بعد تجویز می‌شود. سایر فرمولاسیون‌های سوسپانسیون PPI (ازومپرازول، اومپرازول، پنتوپرازول) گرچه توسط FDA تأیید نشده‌اند، ولی می‌توانند به این منظور استفاده شوند. در بیمارانی که لوله بینی- روده‌ای دارند، سوسپانسیون‌های اومپرازول بر آنتاگونیست‌های H_2 یا مهارکننده‌های پمپ پروتون داخل وریدی ترجیح داده می‌شود، زیرا کارایی قابل قیاس و هزینه کمتری دارد و راحت‌تر تجویز می‌شود.

در بیماران فاقد لوله بینی- روده‌ای یا دچار ایلئوس شدید، آنتاگونیست‌های H_2 داخل وریدی بدلیل کارآمدتر بودن بر مهارکننده‌های پمپ پروتون داخل وریدی ترجیح داده می‌شوند. اگرچه مهارکننده‌های پمپ پروتون به طور روزافزون استفاده می‌شوند، هیچ کارآزمایی شاهدداری کارایی یا دوز بهینه آنها را نشان نداده است.

۵. گاسترینوما و سایر شرایط ترشح بیش از حد- بیماران مبتلا به گاسترینوماهای منفرد به بهترین وجهی توسط برداشت جراحی درمان می‌شوند. در بیماران مبتلا به گاسترینوماهای متاستاتیک یا غیرقابل برداشت، ترشح بیش از حد اسید موجب زخم پپتیک، ازوفاژیت خورنده و سوءجذب می‌گردد. با مهار کننده‌های پمپ پروتون می‌توان در تمام بیماران به سرکوب عالی اسید دست یافت. دوز دارو جهت کاهش برون‌ده پایه اسید کمتر از 10-5 mEq/h تنظیم می‌شود. دوزهای معمول اومپرازول 120-60mg/d هستند.

عوارض جانبی

۱. عمومی - اگرچه داروهای PPI شدیداً بی‌خطر دانسته شده‌اند، اخیراً از بعضی جهات نگرانی‌هایی ایجاد شده است. همانند اغلب داروها، PPIها هم باید در پایین‌ترین دوز مؤثر تجویز شوند و خطرات استفاده طولانی‌مدت از آن در مقابل فواید با دقت سنجیده شود. در ۵-۱ درصد بیماران بروز اسهال، سردرد و درد شکمی گزارش شده است، اگرچه فراوانی این عوارض تنها اندکی بیشتر از موارد مصرف دارونما می‌باشد. در مطالعات مشاهده‌ای وسیع، مصرف PPI با افزایش خطر نفریت بینابینی حاد و بیماری مزمن کلیوی همراهی داشته است (در مقایسه با کسانی که دارویی استفاده نمی‌کنند و یا از آنتاگونیست‌های H_2 استفاده می‌کنند). مکانیسم احتمالی که منجر به آسیب کلیوی شود تعیین نشده است. برخی مطالعات اپیدمیولوژیک افزایش خطر دمانس را در مصرف‌کنندگان مزمن PPI تشخیص داده‌اند، هر چند وجود رابطه علت و معلولی در این زمینه به اثبات نرسیده است. PPI در مدل‌های حیوانی تراتوژن نیست، با این حال، ایمن بودن آن در دوره بارداری ثابت نشده است.

۲. تغذیه- اسید در آزاد کردن ویتامین B_{12} از غذا اهمیت دارد. کاهش مختصری در جذب خوراکی سیانوکوبالامین در طی مهار پمپ پروتون روی می‌دهد که به طور بالقوه موجب سطوح زیر حد طبیعی B_{12} با درمان درازمدت می‌شود. اسید همچنین موجب پیشبرد جذب مواد معدنی متصل به غذا (آهن بدون هم، نمک‌های نامحلول کلسیم، منیزیم) می‌شود. متاآنالیز مطالعات کوهورت و مورد- شاهدی افزایش متوسط خطر شکستگی هیپ را در بیمارانی که برای مدتی طولانی مهار کننده‌های پمپ پروتون مصرف کرده‌اند نشان داده‌اند. اگرچه یک رابطه علت و معلولی به اثبات نرسیده، مهارکننده‌های پمپ پروتون ممکن است جذب کلسیم را کاهش دهند یا عملکرد استئوکلاست‌ها را مهار کنند. تمام داروهای PPI یک اخطار اجباری از سوی FDA را به همراه دارند که نسبت به افزایش خطر احتمالی شکستگی‌های هیپ، ستون فقرات و مچ دست هشدار می‌دهد. بیمارانی که به مهارکننده‌های پمپ پروتون برای درازمدت نیاز دارند (به ویژه افرادی که عوامل خطرساز استئوپوروز دارند)، باید از نظر تراکم استخوانی پایش شوند و مکمل کلسیم دریافت کنند. مواردی از هیپومنیزیمی شدید و تهدیدکننده حیات همراه با هیپوکلسمی ثانویه ناشی از مهارکننده‌های پمپ پروتون گزارش شده است، که احتمالاً بدلیل کاهش در جذب روده‌ای بوده است.

۳. عفونت‌های روده ای و تنفسی- اسید معده یک سد مهم در برابر کلونیزاسیون و عفونت معده و روده ناشی از باکتری‌های خورده شده است، افزایش غلظت باکتری‌های معدی در افرادی که مهارکننده‌های پمپ پروتون مصرف می‌کنند گزارش شده، اما اهمیت بالینی آن ناشناخته است. برخی مطالعات افزایش خطر عفونت‌های تنفسی اکتسابی و پنومونی بیمارستانی را در میان بیماران مصرف‌کننده مهارکننده‌های پمپ پروتون نشان داده اند.

خطر عفونت بیمارستانی و اکتسابی از جامعه با *کلستریدیوم دیفیسیل* در بیمارانی که مهارکننده پمپ پروتون مصرف می‌کنند ۳-۲ برابر افزایش می‌یابد. خطر سایر عفونت‌های روده ای (نظیر *سالمونلا، شیگلا، E.coli کامپیلوباکتر*) نیز به خصوص در افرادی که به کشورهای توسعه نیافته سفر می‌کنند اندکی افزایش می‌یابد.

۴. مشکلات بالقوه ناشی از افزایش گاسترین سرم- سطوح گاسترین از طریق اسیدیته داخل معده تنظیم می‌شوند. سرکوب اسید این مهار بازخوردی طبیعی را به نحوی تغییر می‌دهد که سطوح گاسترین در بیمارانی که مهارکننده پمپ پروتون مصرف می‌کنند ۲-۱/۵ برابر افزایش می‌یابد. اگرچه سطح گاسترین در اغلب بیماران در محدوده‌ی طبیعی می‌ماند، تقریباً در ۳٪ موارد، سطوح گاسترین از 500pg/mL تجاوز می‌کند (طبیعی کمتر از 100pg/mL). با توقف مصرف دارو این سطوح در عرض ۴ هفته به حد طبیعی باز می‌گردد. افزایش در سطوح گاسترین سرم ممکن است منجر به تحریک هیپرپلازی سلول‌های ECL و سلول‌های جداری و در نتیجه افزایش برگشتی و موقت در ترشح اسید همراه با افزایش سوءهاضمه یا سوزش سردل بعد از قطع دارو شود که در عرض ۴-۲ هفته پس از طبیعی شدن سطح گاسترین و ترشح اسید برطرف می‌شود. در موش‌های ماده‌ای که به صورت درازمدت مهارکننده پمپ پروتون گرفته‌اند، هایپرگاسترینمی منجر به ایجاد تومورهای کارسینوئید معده در نواحی هیپرپلازی ECL شده است. اگرچه انسان‌هایی که از مهارکننده‌های پمپ پروتون برای مدت طولانی استفاده می‌کنند ممکن است دچار هیپرپلازی ECL گردند، اما تشکیل تومورهای کارسینوئید به ثبت نرسیده است. در حال

حاضر، پایش روتین سطوح گاسترین سرم در بیمارانی که مهارکننده پمپ پروتون طولانی‌مدت می‌گیرند توصیه نمی‌شود.

۵. سایر مشکلات بالقوه ناشی از کاهش اسیدیته معده- در میان بیماران آلوده به *H pylori* سرکوب درازمدت اسید معده موجب افزایش التهاب مزمن در تنه معده و کاهش التهاب در آنتروم می‌گردد. نگرانی‌هایی ایجاد شده که افزایش التهاب معده ممکن است آتروفی غدد معده (گاستریت آتروفیک) و متاپلازی روده‌ای را تسریع نماید که عوامل خطر شناخته شده جهت آدنوکارسینوم معده هستند. کمیته ویژه‌ی مشورتی FDA[1] در زمینه مسائل گوارشی نتیجه گرفته است که هیچ شواهدی مبنی بر این که درمان درازمدت با مهارکننده‌های پمپ پروتون موجب ایجاد انواعی از گاستریت آتروفیک (گاستریت آتروفیک چندکانونی) یا متاپلازی روده‌ای می‌شود که با افزایش خطر آدنوکارسینوم همراه هستند وجود ندارد. آزمایش روتین از نظر *H pylori* در بیمارانی که نیازمند درمان درازمدت با مهارکننده پمپ پروتون هستند توصیه نمی‌شود. درمان درازمدت با مهارکننده‌های پمپ پروتون، با تشکیل پولیپ‌های (خوش خیم و کوچک) فوندوسی- غده‌ای معده در تعداد اندکی از بیماران همراه است که در پی قطع درمان ممکن است ناپدید شوند و اهمیت بالینی آنها ناشناخته است.

تداخلات دارویی

کاهش اسیدیته معده ممکن است جذب داروهایی مانند کتوکونازول، دیگوکسین، ایتراکونازول و آتازاناویر را که اسیدیته داخل معده بر روی فراهمی‌زیستی آنها تأثیر می‌گذارد تغییر دهد. تمام مهارکننده‌های پمپ پروتون توسط سیتوکروم‌های P450 کبدی شامل CYP2C19 و CYP3A4 متابولیزه می‌شوند. تداخلات دارویی مهم بالینی به دلیل نیمه‌عمر کوتاه PPIها نادر است. اومپرازول ممکن است متابولیسم وارفارین، کلوپیدوگرل، دیازپام و فنی‌توئین را مهار نماید. ازومپرازول نیز ممکن است متابولیسم دیازپام را کاهش دهد. لانسوپرازول ممکن است کلیرانس تئوفیلین را افزایش دهد. رابپرازول و پنتوپرازول هیچ تداخل دارویی قابل توجهی ندارند.

FDA نگرانی‌هایی در مورد یک تداخل نامطلوب بالقوه مهم بین کلوپیدوگرل و مهارکننده‌های پمپ پروتون مطرح کرده است. کلوپیدوگرل پیش‌دارویی است که باید توسط ایزوآنزیم CYP2C19 کبدی P450 فعال شود و از طرفی، این ایزوآنزیم به درجات مختلفی در متابولیسم مهارکننده‌های پمپ پروتون (مخصوصاً امپرازول، ازومپرازول، لانزوپرازول و دکس‌لانزوپرازول) نقش دارد. لذا، مهارکننده‌های پمپ پروتون در برخی بیماران، می‌توانند باعث کاهش فعال شدن کلوپیدوگرل (و فعالیت ضد پلاکتی آن) بشوند. بسیاری از مطالعات گذشته‌نگر، افزایش بروز وقایع جدی قلبی عروقی را در بیماران دریافت‌کننده کلوپیدوگرل و مهارکننده پمپ پروتون گزارش کرده‌اند. برعکس، در سه کارآزمایی کوچکتر بالینی آینده‌نگر، افزایش خطری مشاهده نشده است. در صورت تجویز PPI به بیماران دریافت‌کننده‌ی کلوپیدوگرل، انواعی از PPI که مهار حداقلی CYP2C19 ایجاد می‌کنند (پنتوپرازول یا رابپرازول) ترجیح داده می‌شوند.

داروهای محافظت‌کننده از مخاط

مخاط معده و دوازدهه دارای تعدادی مکانیسم‌های دفاعی جهت حفاظت از خود در برابر اثرات زیانبار اسید و پپسین است، هم موکوس و هم اتصالات محکم سلول- سلول انتشار رو به عقب اسید و پپسین را محدود می‌نمایند. ترشح بی‌کربنات اپی‌تلیومی موجب ایجاد یک گرادیان pH در داخل لایه مخاطی می‌شود که در آن pH از ۷ در سطح مخاطی تا ۲-۱ در لومن معده متغیر است. جریان خون، بی‌کربنات و مواد حیاتی را به سلول‌های سطحی می‌رساند. نواحی آسیب‌دیده اپی‌تلیوم به سرعت از طریق روند جبران[2] ترمیم می‌شوند، که فرآیندی است که در آن مهاجرت سلول‌ها از سلول‌های گردن غده موجب بسته شدن خوردگی‌های کوچک و برقراری مجدد اپی‌تلیوم سالم می‌شوند. به نظر می‌رسد که پروستاگلاندین‌های مخاطی در تحریک ترشح موکوس و بی‌کربنات و جریان خون مخاطی اهمیت دارند. تعدادی از داروها که این مکانیسم‌های دفاع مخاطی را تقویت می‌کنند جهت پیشگیری و درمان بیماری‌های اسید- پپتیک در دسترس می‌باشند.

سوکرالفات

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

سوکرالفات یک نمک سوکروز است که با هیدروکسید آلومینیم سولفاته کمپلکس شده است. این دارو در آب یا محلول‌های اسیدی یک خمیر چسبناک و غلیظ را تشکیل می‌دهد که بطور انتخابی برای مدتی تا ۶ ساعت به زخم‌ها یا خوردگی‌ها متصل می‌گردد. سوکرالفات قابلیت انحلال محدودی دارد و به سوکروز سولفات (با بار منفی قوی) و نمک آلومینیم شکسته می‌شود. کمتر از ۳٪ از داروی دست نخورده و آلومینیوم از روده جذب می‌شود؛ بقیه دارو از مدفوع دفع می‌گردد.

1. FDA Gastrointestinal Advisory Committee

2. restitution

فارماکودینامیک

انواعی از اثرات سودمند به سوکرالفات نسبت داده شده‌اند، اما مکانیسم دقیق عمل آن مشخص نیست. عقیده بر این است که سوکروز سولفات دارای بار منفی به پروتئین‌های دارای بار مثبت قاعده زخم یا خوردگی متصل می‌شود و یک سد فیزیکی ایجاد می‌کند که مانع آسیب سوزاننده بیشتر می‌شود و ترشح پروستاگلاندین و بی‌کربنات مخاطی را تحریک می‌نماید.

مصارف بالینی

سوکرالفات با دوز یک گرم ۴ بار در روز با معده خالی مصرف می‌شود (حداقل یک ساعت قبل از غذا). در حال حاضر مصارف بالینی آن محدود هستند. در بیماران به شدت بدحال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، سوکرالفات (که به صورت آبکی از لوله بینی معدی داده می‌شود) جهت کاهش بروز خونریزی قابل توجه گوارش فوقانی مؤثر می باشد، هرچند تأثیر آن اندکی کمتر از تجویز آنتاگونیست‌های H_2 وریدی می‌باشد. سوکرالفات توسط بسیاری از پزشکان برای پیش‌گیری از خون‌ریزی ناشی از استرس بر درمان‌های مهارکننده‌ی اسید (آنتی‌اسیدها، آنتاگونیست‌های H_2 و PPIها) ترجیح داده می‌شود زیرا ممکن است درمان‌های مهارکننده‌ی اسید خطر پنومونی بیمارستانی را افزایش دهند.

اثرات ناخواسته

از آنجا که سوکرالفات جذب نمی‌شود، عملاً فاقد عوارض جانبی سیستمیک است. در ۲٪ موارد، یبوست ناشی از نمک آلومینیم روی می‌دهد. از آنجا که مقادیر اندکی از آلومینیم جذب می‌شود، نباید دارو برای مدت‌های طولانی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی تجویز گردد.

تداخلات دارویی

سوکرالفات ممکن است به داروهای دیگر متصل گردد و جذب آنها را مختل نماید.

آنالوگ‌های پروستاگلاندین

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

مخاط گوارشی انسان تعدادی از پروستاگلاندین‌ها را می‌سازد (فصل ۱۸) که موارد عمده آن پروستاگلاندین E و F هستند. **میزوپروستول** یک آنالوگ متیل از PGE_1 است که جهت مشکلات گوارشی تأیید شده است. این دارو به دنبال تجویز خوراکی به سرعت جذب شده و به یک اسید آزاد فعال از نظر متابولیک متابولیزه می‌گردد. نیمه‌عمر سرمی کمتر از ۳۰ دقیقه است و بنابراین باید ۴-۳ بار در روز تجویز شود. این دارو از ادرار دفع می‌گردد. با این حال، کاهش دوز در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه لازم نیست.

میزوپروستول هم دارای خواص مهارکننده اسید و هم خواص حفاظت‌کننده از مخاط می‌باشد. عقیده بر این است که این دارو موجب تحریک ترشح موکوس و بی‌کربنات شده و جریان خون مخاطی را بهبود می‌بخشد. میزوپروستول میزان بروز زخم‌های ناشی از NSAID را به کمتر از ۳٪ و میزان بروز عوارض زخم را ۵۰٪ کاهش می‌دهد. این دارو جهت پیشگیری از زخم‌های ناشی از NSAID در بیماران پرخطر تأیید شده است. با این وجود، به علت عوارض جانبی زیاد و نیاز به دوزهای متعدد روزانه هرگز به استفاده گسترده دست نیافته است.

ترکیبات بیسموت

ساختمان شیمیایی و فارماکوکینتیک

دو فرآورده بیسموت در دسترس هستند: **بیسموت ساب-سالیسیلات** (یک فرمولاسیون بدون نیاز به نسخه که حاوی بیسموت و سالیسیلات است) و **بیسموت ساب‌سیترات پتاسیم**. در ایالات متحده، بیسموت ساب‌سیترات تنها به شکل یک فرآورده نیازمند نسخه و ترکیبی در دسترس است که توأماً حاوی مترونیدازول و تتراسیکلین برای درمان *H pylori* است. بیسموت ساب‌سالیسیلات در داخل معده متحمل تجزیه سریع می‌شود که جذب سالیسیلات را امکان‌پذیر می‌نماید. بیش از ۹۹٪ از بیسموت در مدفوع ظاهر می‌گردد. اگرچه مقادیر مختصری (کمتر از ۱٪) از بیسموت جذب می‌شود، اما در بسیاری از بافت‌ها ذخیره می‌گردد و دفع کلیوی آهسته‌ای دارد. سالیسیلات (همانند آسپیرین) به آسانی جذب شده و در ادرار دفع می‌گردد.

فارماکودینامیک

مکانیسم اثر بیسموت به طور کامل شناخته نشده است. بیسموت روی زخم‌ها و خوردگی‌ها را می‌پوشاند و یک لایه حفاظت کننده در برابر اسید و پپسین ایجاد می‌کند. همچنین ممکن است موجب تحریک ترشح موکوس، پروستاگلاندین و بی‌کربنات گردد. بیسموت ساب‌سالیسیلات در اسهال عفونی حاد موجب کاهش دفعات و مایع بودن مدفوع می‌شود که علت آن مهار ترشح روده‌ای پروستاگلاندین و کلرید توسط سالیسیلات است. بیسموت دارای اثرات ضدمیکروبی مستقیم است و به انتروتوکسین‌ها متصل می‌گردد که این اثر مسؤول فواید آن در پیشگیری و درمان اسهال مسافران است. ترکیبات بیسموت دارای فعالیت مستقیم ضد میکروبی در برابر *H Pylori* هستند.

مصارف بالینی

علی‌رغم نبود کارآزمایی‌های مقایسه‌ای، ترکیبات بدون نسخه بیسموت (مثل Kaopectate و Pepto-Bismnol) به طور گسترده‌ای توسط بیماران جهت درمان غیراختصاصی سوءهاضمه و اسهال حاد به کار می‌روند. بیسموت ساب‌سالیسیلات همچنین جهت پیشگیری از اسهال مسافران (۳۰mL یا دو قرص چهار بار در روز) نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

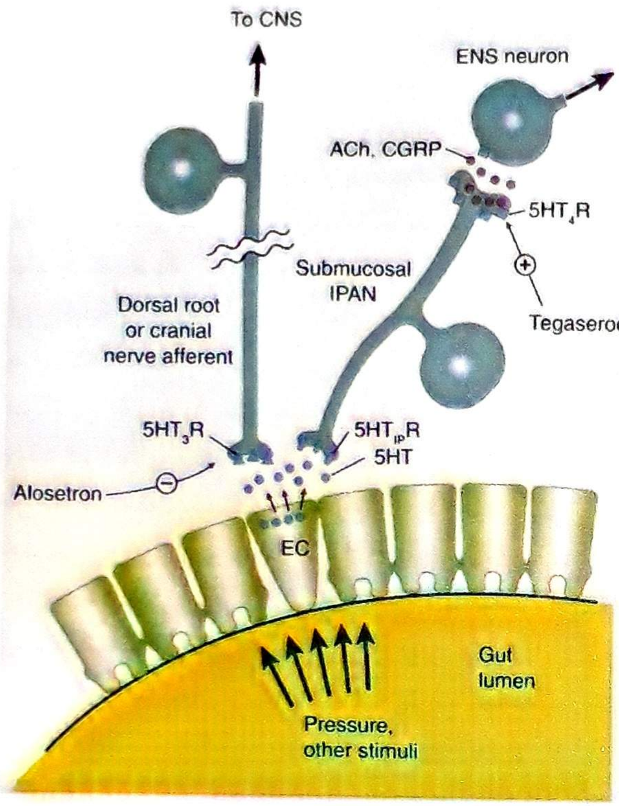
ترکیبات بیسموت در رژیم‌های چهار دارویی جهت ریشه‌کن کردن آلودگی با *H pylori* به کار می‌روند (به قسمت زخم‌های مرتبط با *H pylori* قبلی مراجعه کنید). یک رژیم مشتمل است بر یک مهارکننده پمپ پروتون دو بار در روز به همراه بیسموت ساب-سالیسیلات (۲ قرص هر یک ۲۶۲mg)، تتراسیکلین (۵۰۰ mg-۲۵۰) و مترونیدازول (۵۰۰ mg) چهار بار در روز به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز. یک رژیم دیگر مشتمل است بر یک مهارکننده پمپ پروتون دو بار در روز به همراه سه کپسول با فرمولاسیون نسخه‌ای ترکیبی (هر کپسول حاوی بیسموت ساب‌سیترات ۱۴۰ mg، مترونیدازول ۱۲۵ mg و تتراسیکلین‌mg ۱۲۵) چهار بار در روز به مدت ۱۴-۱۰ روز.

اثرات ناخواسته

تمام فرمولاسیون‌های بیسموت دارای مشخصه ایمنی عالی هستند. بیسموت موجب سیاه شدن بی‌ضرر مدفوع می‌شود که ممکن است با خونریزی گوارشی اشتباه شود. فرمولاسیون‌های مایع ممکن است موجب تیره شدن بی‌ضرر زبان گردند. داروهای حاوی بیسموت باید فقط برای دوره‌های کوتاه مصرف شوند و در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی باید از آنها اجتناب شود. استفاده طولانی از برخی ترکیبات بیسموت ممکن است به طور نادر موجب مسمومیت با بیسموت شود که منجر به انسفالوپاتی (آتاکسی، سردرد، گیجی[1]، تشنج) می‌گردد. با این حال، چنین مسمومیتی با بیسموت ساب-سالیسیلات یا بیسموت سیترات گزارش نشده است. دوز بالای بیسموت ساب‌سالیسیلات ممکن است موجب مسمومیت با سالیسیلات گردد.

■ داروهای ایجاد کننده تحرک دستگاه گوارش

داروهایی که می‌توانند به طور انتخابی عملکرد حرکتی روده را تحریک کنند (داروهای **prokinetic**) دارای فواید بالقوه بالینی



شکل ۴-۶۲. آزادسازی سروتونین (HT -5) توسط سلول‌های انتروکرمافین (EC) بر اثر اتساع روده، نورون‌های آوران اولیه داخلی (IPAN ها) زیر مخاطی را از طریق گیرنده‌های $5-HT_{1P}$ و نورون‌های آوران اولیه خارجی را از طریق گیرنده‌های $5-HT_3$ تحریک می‌کند ($5-HT_{1P}R$، $5-HT_3R$). IPANهای زیر مخاطی، نورون‌های روده‌ای مسؤول فعالیت رفلکسی دودی و ترشحی را فعال می‌کنند. تحریک گیرنده‌های $5-HT_4$ ($5-HT_4R$) در پایانه‌های پیش-سیناپسی IPAN ها، آزادسازی استیل‌کولین و CGRP را افزایش می‌دهد و فعالیت رفلکس را پیش می‌برد.

چشمگیری هستند. داروهایی که فشار اسفنکتر تحتانی مری را افزایش می‌دهند، ممکن است برای GERD مفید باشند. داروهایی که تخلیه معده را بهبود می‌بخشند ممکن است در گاستروپارزی و تأخیر پس از جراحی در تخلیه معده سودمند باشند. داروهایی که روده کوچک را تحریک می‌کنند ممکن است جهت ایلئوس پس از عمل یا انسداد کاذب مزمن روده مفید باشند. سرانجام، داروهایی که عبور کولونی را بهبود می‌بخشند ممکن است در درمان یبوست سودمند باشند. متأسفانه، در حال حاضر فقط تعداد محدودی از این داروها جهت استفاده بالینی در دسترس هستند.

فیزیولوژی سیستم عصبی روده‌ای

سیستم عصبی روده ای (فصل ۶) از شبکه‌های به‌هم پیوسته‌ای از سلول‌های گانگلیونی و فیبرهای عصبی تشکیل شده که به طور

1. Confusion

عمده در زیر مخاط (شبکه زیرمخاطی) و بین لایه‌های عضلانی حلقوی و طولی (شبکه مینتریک[1]) قرار گرفته‌اند. این شبکه‌ها منشأ فیبرهای عصبی هستند که با مخاط و عضله عمقی اتصال می‌یابند. اگرچه اعصاب خارجی سمپاتیک و پاراسمپاتیک به شبکه‌های زیر مخاطی و مینتریک وارد می‌شوند، اما سیستم عصبی روده‌ای می‌تواند به طور مستقل تحرک و ترشح گوارشی را تنظیم نماید. الیاف آوران اولیه خارجی از طریق عقده‌های ریشه خلفی یا عصب واگ به دستگاه عصبی مرکزی می‌روند (شکل ۴-۶۲). آزادسازی سروتونین (5-HT) از سلول‌های انتروکرومافین (EC) در مخاط روده، گیرنده‌های $5-HT_3$ را در اعصاب آوران خارجی تحریک می‌کند که به تحریک تهوع، استفراغ یا درد شکمی می‌انجامد. همچنین سروتونین گیرنده‌های $5-HT_{1P}$ زیرمخاطی را در IPAN ها[2] (اعصاب آوران اولیه داخلی) تحریک می‌کند که حاوی CGRP[3] (پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین) و استیل‌کولین هستند و با نورون‌های بینابینی شبکه مینتریک سیناپس می‌دهند. به نظر می‌رسد که گیرنده‌های $5-HT_4$ در پایانه‌های پیش‌سیناپسی IPAN ها، آزادسازی CGRP یا استیل‌کولین را تقویت می‌کنند. نورون‌های بینابینی شبکه مینتریک در کنترل رفلکس حرکات دودی اهمیت دارند که از طرف پروگزیمال موجب آزادسازی واسطه‌های تحریکی و از سمت دیستال موجب آزادسازی واسطه‌های مهاری می‌شوند. موتیلین ممکن است مستقیماً نورون‌های تحریکی و یا سلولهای عضلانی را تحریک نماید. دوپامین به عنوان یک ناقل عصبی مهاری در دستگاه گوارش عمل می‌کند که شدت انقباضات مری و معده را کاهش می‌دهد.

اگرچه حداقل ۱۴ زیرگروه از گیرنده سروتونین (5-HT) وجود دارد، اما تهیه دارو جهت کاربرد گوارشی تا به امروز بر **آگونیست‌های گیرنده $5-HT_4$ و آنتاگونیست‌های گیرنده $5-HT_3$** متمرکز بوده است. این داروها که دارای تأثیراتی بر تحرک گوارشی و حس آوران احشایی هستند تحت عنوان "داروهای مورد استفاده در درمان سندرم رودهٔ تحریک‌پذیر و ضد استفراغ‌ها" بحث شده‌اند. سایر داروهایی که بر گیرنده‌های 5-HT اثر می‌کنند در فصل‌های ۱۶، ۲۹ و ۳۰ بحث شده‌اند.

داروهای مقلدکولین

داروهای مقلدکولین از قبیل **بتانکول** گیرنده‌های موسکارینی M_3 بر روی سلول‌های عضلانی و سیناپس‌های شبکه مینتریک را تحریک می‌کنند (فصل ۷). بتانکول در گذشته جهت درمان GERD و گاستروپارزی مورد استفاده قرار می‌گرفت. به علت عوارض جانبی متعدد کولینرژیک و پیدایش داروهای با سمیت کم‌تر، این دارو امروزه به ندرت به کار می‌رود. مهارکننده استیل‌کولین استراز نئوستیگمین می‌تواند موجب بهبود تخلیه معده، روده کوچک و کولون گردد. **نئوستیگمین** وریدی جهت درمان بیماران بستری مبتلا به اتساع حاد روده بزرگ (تحت عنوان انسداد کاذب حاد کولون یا سندرم Ogilvie) مورد استفاده قرار می‌گیرد. تجویز ۲ میلی‌گرم از این دارو موجب تخلیه سریع کولون از گاز و مدفوع در اکثر بیماران می‌شود. عوارض جانبی کولینرژیک عبارتند از ترشح بیش از حد بزاق، تهوع، استفراغ، اسهال و برادیکاردی.

متوکلوپرامید و دومپریدون

متوکلوپرامید و دومپریدون آنتاگونیست‌های گیرنده D_2 دوپامین هستند. در داخل دستگاه گوارش، فعال‌شدن گیرنده‌های دوپامین تحریک کولینرژیک عضله صاف را مهار می‌کند. محققین معتقدند که مهار این اثر، مکانیسم پروکینتیک اصلی عملکرد این داروها است. این داروها دامنه حرکات دودی مری، فشار اسفنکتر تحتانی مری، و تخلیه معده را افزایش می‌دهند، امّا بر حرکات روده باریک یا کولون اثر ندارند. متوکلوپرامید و دومپریدون، گیرنده‌های دوپامینی D_2 در ناحیه راه‌اندازی[4] کمورسپتور بصل‌النخاع (area postrema) را نیز مسدود می‌کنند که موجب عملکرد قوی ضد تهوع و ضد استفراغ می‌گردد.

مصارف بالینی

۱. بیماری ریفلاکس معده به مری (GERD)- متوکلوپرامید جهت استفاده بالینی در ایالات متحده در دسترس است. دومپریدون در بسیاری از کشورهای دیگر موجود است. گاهی این داروها جهت درمان GERD علامت‌دار به کار می‌روند، اما هیچ‌یک جهت درمان ازوفاژیت خورنده در بیماران مؤثر نیستند. به علت کارایی و ایمنی داروهای ضد ترشح در درمان سوزش سردل، داروهای پروکینتیک به طور عمده در ترکیب با داروهای ضدترشح جهت درمان رگورژیتاسیون یا سوزش سردل مقاوم به کار برده می‌شوند.

۲. اختلال در تخلیه معده- این داروها به طور گسترده‌ای جهت درمان بیماران مبتلا به تأخیر تخلیه معده ناشی از اختلالات پس از جراحی (واگوتومی، آنترکتومی) و گاستروپارزی دیابتی به کار رفته‌اند. متوکلوپرامید گاهی در بیماران بستری جهت جلو رفتن لوله تغذیه‌ای بینی- روده‌ای از معده به دوازدهه تجویز می‌شود.

---

1. myentric plexus
2. Intrinsic Primary Afferent Nerves
3. Calcitonin gene- related peptide
4. Trigger zone

۳. سوء هاضمه بدون زخم- این داروها موجب بهبود علامتی در تعداد اندکی از بیماران مبتلا به سوءهاضمه مزمن می‌شوند.

۴. پیشگیری از استفراغ- متوکلوپرامید و دومپریدون به علت اثر ضداستفراغ قوی خود جهت جلوگیری و درمان استفراغ به کار می‌روند.

۵. تحریک شیر دهی پس از زایمان- دومپریدون گاهی جهت کمک به شیردهی پس از زایمان توصیه می‌شود عوارض جانبی را نیز ببینید).

عوارض جانبی

شایعترین عوارض جانبی متوکلوپرامید، سیستم عصبی مرکزی را درگیر می‌نمایند. بی‌قراری، خواب‌آلودگی، بی‌خوابی، اضطراب و آشفتگی در ۲۰-۱۰٪ بیماران و بخصوص در افراد مسن روی می‌دهند. آثار خارج هرمی (دیستونی، آکاتیزیا، خصوصیات پارکینسونی) ناشی از بلوک گیرنده مرکزی دوپامین به طور حاد در ۲۵٪ از بیمارانی که دوز بالا می‌گیرند و ۵٪ از بیمارانی که درمان درازمدت دریافت می‌کنند ایجاد می‌گردند. دیس‌کینزی دیررس[1] که گاهی برگشت‌ناپذیر است در بیماران تحت درمان طولانی‌مدت با متوکلوپرامید روی داده است. به این علت، باید از استفاده درازمدت بخصوص در افراد مسن اجتناب کرد، مگر آن‌که مطلقاً ضرورت داشته باشد. افزایش سطوح پرولاکتین (ناشی از متوکلوپرامید و دومپریدون) می‌تواند موجب گالاکتوره، ژنیکوماستی، ناتوانی جنسی و اختلالات قاعدگی گردد.

دومپریدون فوق‌العاده خوب تحمل می‌شود. از آنجا که این دارو به میزان قابل توجهی از سد خونی- مغزی عبور نمی‌کند، عوارض جانبی عصبی- روانی و خارج هرمی نادر هستند.

ماکرولیدها

آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید از قبیل **اریترومایسین**، به طور مستقیم گیرنده‌های موتیلین بر روی عضله صاف گوارشی را تحریک می‌کنند و موجب شروع یک کمپلکس حرکتی مهاجر می‌گردند. اریترومایسین وریدی (3mg/kg) در بعضی بیماران مبتلا به گاستروپارزی سودمند است. با این وجود، تحمل به سرعت ایجاد می‌شود. از این دارو در بیماران مبتلا به خونریزی حاد دستگاه گوارش فوقانی استفاده شده تا تخلیه خون از معده، پیش از آندوسکوپی تسهیل شود.

1. Tardive Dyskinesia

داروهای ملین

اکثریت اعظم افراد نیازی به داروهای ملین ندارند، اما بخش بزرگی از جامعه این داروها را برای خود تجویز می‌نمایند. در اغلب افراد، یبوست متناوب به بهترین وجهی با رژیم پرفیبر، مصرف مایعات کافی، فعالیت منظم و اجابت مزاج به موقع قابل پیشگیری است. بیمارانی که به تغییرات رژیم غذایی یا مکمل‌های فیبر پاسخ نمی‌دهند باید قبل از شروع درمان درازمدت با داروهای ملین تحت ارزیابی طبی قرار بگیرند. داروهای ملین را می‌توان براساس مکانیسم اثر اصلی‌شان تقسیم‌بندی نمود، اما بسیاری از آنها از طریق بیش از یک مکانیسم عمل می‌کنند.

داروهای ملین افزایش‌دهنده حجم

ملین‌های افزایش‌دهندهٔ حجم، کلوئیدهای غیرقابل هضم هیدروفیلیک هستند که آب را جذب کرده و یک ژل حجیم ایجاد می‌نمایند که کولون را متسع کرده و حرکات دودی را افزایش می‌دهد. فرآورده‌های رایج شامل محصولات طبیعی گیاهی (**پسیلیوم، متیل‌سلولز**) و فیبرهای صناعی (**پلی‌کربوفیل**) هستند. هضم باکتریال فیبرهای گیاهی در داخل کولون ممکن است موجب افزایش گاز و نفخ گردد.

داروهای سورفاکتانت مدفوع (نرم‌کننده‌ها)

این داروها اغلب مواد مدفوعی را نرم می‌کنند و اجازه می‌دهند تا آب و لیپیدها به آن نفوذ نمایند. این داروها را می‌توان به صورت خوراکی یا مقعدی تجویز نمود. داروهای رایج شامل **دوکوزات** (خوراکی یا تنقیه) یا **شیاف گلیسیرین** هستند. در بیماران بستری، دوکوزات به طور شایعی جهت جلوگیری از یبوست و به حداقل رساندن زور زدن بیمار تجویز می‌گردد. **روغن معدنی** یک روغن شفاف و غلیظ است که مواد مدفوعی را لغزنده نموده و جذب آب از مدفوع را به تأخیر می‌اندازد. از آن برای پیشگیری و درمان مدفوع متراکم در کودکان کم‌سن و بزرگسالان ناتوان استفاده می‌شود. این روغن خوش‌طعم نیست اما می‌توان آن را با آب میوه مخلوط نمود. آسپیراسیون آن می‌تواند موجب یک پنومونیت شدید لیپیدی گردد. استفاده درازمدت می‌تواند جذب ویتامین‌های محلول در چربی (K, E, D, A) را مختل نماید.

ملین‌های اسموتیک

کولون نه می‌تواند مایع مدفوعی را تغلیظ کند و نه آن را رقیق نماید: مایع مدفوعی در سراسر کولون ایزوتونیک است ملین‌های

اسموتیک قابل حل اما ترکیبات غیرقابل جذبی هستند که موجب افزایش وضعیت مایع بودن مدفوع به علت افزایش اجباری مایع مدفوعی می‌شوند.

قندها و یا نمک‌های غیرقابل جذب

این داروها ممکن است جهت درمان یبوست حاد و یا جلوگیری از یبوست مزمن مورد استفاده قرار گیرند. **هیدروکسید منیزیم (شیر منیزی)** یک ملین اسموتیک رایج است. به علت خطر هیپرمنیزیمی نباید از این دارو در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی برای مدت طولانی استفاده نمود. **سوربیتول** و **لاکتولوز** قندهای غیرقابل جذبی هستند که جهت جلوگیری یا درمان یبوست مزمن قابل استفاده هستند. این قندها توسط باکتری‌های کولون متابولیزه می‌شوند و نفخ شدید و کرامپ ایجاد می‌کنند.

دوزهای بالای داروهای فعال از نظر اسموتیک موجب تخلیه فوری روده (اسهال‌آوری) ظرف ۳-۱ ساعت می‌گردند. حرکت سریع آب به دیستال روده کوچک و کولون موجب ایجاد حجم زیادی از مدفوع مایع و به دنبال آن اجابت مزاج سریع می‌گردد. مسهل‌های متعددی وجود دارند که می‌توانند برای درمان یبوست حاد یا پاک‌سازی روده قبل از اعمال پزشکی (مثل کولونوسکوپی) به کار روند. اینها شامل **سیترات منیزیم، محلول سولفات** و ترکیبی تجاری از منیزیم اکسید، سدیم پیکوسولفات و سیترات (Propopik) هستند. بیمار تحت درمان با این داروها، باید مایع خوراکی کافی برای جبران مایع دفعی به مدفوع دریافت کند. **فسفات سدیم** نیز از طریق نسخه به شکل قرص موجود است ولی به علت افزایش خطر هیپرفسفاتمی، هیپوکلسمی، هیپرناترمی، و هیپوکالمی زیاد استفاده نمی‌شود. اگرچه این اختلالات الکترولیتی در اکثر بیماران اهمیت بالینی ندارند، گاه باعث آریتمی‌های قلبی یا نارسایی حاد کلیوی بر اثر رسوب فسفات کلسیم در توبول‌ها (نفروکلسینوز) می‌شوند. فرآورده‌های فسفات سدیم نباید در افراد بسیار نحیف یا سالمندان، افراد مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی، افراد مبتلا به بیماری قلبی شدید، یا افرادی که قادر به مصرف مایعات کافی طی آماده‌سازی روده نیستند، تجویز شوند.

پلی‌اتیلن گلیکول متعادل

محلول‌های لاواژ حاوی **پلی‌اتیلن گلیکول** (PEG) جهت پاک‌سازی کامل کولون قبل از اعمال آندوسکوپی گوارشی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این محلول‌های متعادل ایزوتونیک، حاوی یک قند بی‌اثر، غیر قابل جذب و فعال از نظر اسموتیک (PEG) به همراه سولفات سدیم، کلرید سدیم، بی‌کربنات سدیم، و کلرید پتاسیم هستند. این محلول به نحوی طراحی شده که هیچ جابجایی قابل توجهی در مایع داخل عروقی یا الکترولیت‌ها روی ندهد و بنابراین برای همه بیماران بی‌خطر است. برای پاکسازی بهینه‌ی روده، ۲-۱ لیتر از محلول باید سریعاً طی ۲-۱ ساعت عصر قبل از پروسیجر و دوباره ۶-۴ ساعت پیش از پروسیجر مصرف شود. جهت درمان یا پیشگیری از یبوست مزمن، دوزهای کمتری از پودر PEG را می‌توان با آب یا آب میوه (۱۷ گرم در ۸ اونس) مخلوط کرد و روزانه مصرف نمود. برخلاف سوربیتول و لاکتولوز، PEG موجب کرامپ یا نفخ قابل ملاحظه‌ای نمی‌شود.

داروهای ملین تحریک‌کننده

ملین‌های تحریک‌کننده (cathartics) از طریق مکانیسم‌هایی که به خوبی شناخته نشده‌اند حرکات روده را القا می‌نمایند. این مکانیسم‌ها شامل تحریک مستقیم سیستم عصبی روده و ترشح مایع و الکترولیت از کولون هستند. این نگرانی وجود داشته که استفاده درازمدت از این داروها می‌تواند موجب وابستگی و تخریب شبکه مینتریک شده و منجر به آتونی و انبساط کولون گردد. تحقیقات جدیدتر نشان می‌دهند که استفاده درازمدت از این داروها احتمالاً در اغلب بیماران بی‌خطر است. این داروها ممکن است به صورت درازمدت مورد نیاز باشند، بخصوص در بیمارانی که اختلالات نورولوژیک دارند و همچنین بیماران محدود به بستر در تسهیلات مراقبتی درازمدت.

مشتقات آنتراکینون

آلوئه[1]، سنا[2] و کاسکارا[3] به طور طبیعی در گیاهان تولید می‌شوند. این مواد ملین به خوبی جذب نمی‌شوند و به دنبال هیدرولیز در کولون ظرف ۱۲-۶ ساعت پس از تجویز خوراکی و ۲ ساعت پس از تجویز مقعدی موجب اجابت مزاج می‌گردند. استفاده مزمن از آنها موجب یک پیگمانتاسیون قهوه‌ای مشخص‌کننده در کولون به نام "melanosis coli" می‌گردد. نگرانی‌هایی وجود داشته که این مواد می‌توانند سرطان‌زا باشند، اما مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباطی با سرطان کولورکتال را نشان نمی‌دهند.

مشتقات دی‌فنیل متان

بیزاکودیل به شکل قرص و شیاف برای درمان یبوست حاد و مزمن در دسترس است. به علاوه، این دارو به همراه محلول PEG برای آماده‌سازی کولون قبل از کولونوسکوپی به کار می‌رود. این دارو ۶ تا ۱۰ ساعت پس از مصرف خوراکی و ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از مصرف رکتال باعث اجابت مزاج می‌شود. این دارو جذب سیستمیک

1. aloe
2. senna
3. cascara

ناچیزی دارد و برای کاربرد در کوتاه‌مدت و درازمدت بی‌خطر به نظر می‌رسد.

فعال کننده کانال کلر

لوبی‌پروستون یک مشتق اسید پروستانوئیک می‌باشد که برای استفاده در یبوست مزمن و سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) با یبوست غالب مجوز گرفته است. مکانیسم اثر این دارو، تحریک کانال کلر نوع ۲ (CIC-2) در روده باریک است. این اثر ترشح مایع غنی از کلر را به داخل روده افزایش می‌دهد که حرکات روده را تحریک و زمان گذر روده‌ای را کوتاه می‌کند. بیش از ۵۰ ٪ بیماران در عرض ۲۴ ساعت پس از مصرف یک دوز، اجابت مزاج خواهند داشت. مصرف ۲۴ میکروگرم خوراکی دو بار در روز، دوز توصیه شده برای درمان یبوست مزمن است. به نظر می‌رسد که کارایی دارو در پی درمان درازمدت کاهش نمی‌یابد. پس از قطع دارو، یبوست ممکن است به همان شدت قبل از درمان بازگردد. جذب سیستمیک لوبی‌پروستون ناچیز است، اما در گروه C برای دوران بارداری قرار می‌گیرد، زیرا مرگ جنین را در خوکچه هندی افزایش می‌دهد. لوبی‌پروستون در ۳۰٪ بیماران ممکن است باعث تهوع شود، زیرا تخلیه معده را به تأخیر می‌اندازد.

لیناکلوتید و **پلکاناتید**[1] پپتیدهای کوتاه آمینواسیدی هستند که ترشح کلرید روده‌ای را از طریق یک مکانیسم متفاوت تحریک می‌کنند. آنها به گوانیلات سیکلاز C- روی سطح اپی‌تلیومی لومنی روده وصل شده و آن را فعال می‌کنند. این فعالیت منجر به افزایش cGMP داخل و خارج سلولی شده و تنظیم‌کننده‌ی هدایت خلال غشایی سیستیک فایبروزیس (CFTR) را فعال می‌کند که منجر به ترشح غنی از کلرید و تسریع حرکات روده می‌شود. هر دو دارو جهت درمان یبوست مزمن (لیناکلوتید ۱۴۵ میکروگرم خوراکی روزی یکبار، پلکاناتید ۳ میلی‌گرم خوراکی روزی یکبار) تأیید شده‌اند. لیناکلوتید هم‌چنین برای درمان سندرم روده تحریک‌پذیر با علامت غالب یبوست با دوز ۲۹۰ میلی‌گرم خوراکی یکبار در روز مورد تأیید قرار گرفته است. این داروها منجر به افزایش متوسط ۲-۱ بار اجابت مزاج در هفته می‌شوند که معمولاً طی هفته اول درمان رخ می‌دهد. بعد از قطع دارو، تعداد اجابت مزاج طی یک هفته به حالت طبیعی باز می‌گردد. شایع‌ترین عارضه‌ی جانبی اسهال است که در ۲۰٪ بیماران رخ می‌دهد که در ۲٪ اسهال شدید است. این داروها در دوزهای استاندارد جذب کمی دارند. تجویز هر دوی این داروها در بیماران اطفال ممنوع است، زیرا گزارش‌هایی مبنی بر افزایش مرگ‌و میر ناشی از دهیدراسیون در موش‌های جوان وجود دارد. (**کروفلمر** مولکول کوچکی با اثر عکس است؛ این دارو یک *مهارکننده* کانال CFTR بوده و اخیراً برای درمان اسهال ناشی از HIV تأیید شده است).

آنتاگونیست‌های گیرنده اوپیوئید

درمان کوتاه‌مدت و درازمدت با اوپیوئیدها ممکن است باعث یبوست شود، زیرا حرکات روده را کاهش می‌دهند که به افزایش زمان عبور و افزایش جذب آب مدفوع می‌انجامد (فصل ۳۱). مصرف اوپیوئیدها بعد از جراحی برای درمان درد و نیز اوپیوئیدهای درونزاد ممکن است مدت ایلئوس بعد از جراحی را افزایش دهد. این اثرات عمدتاً با واسطه گیرنده‌های اوپیوئیدی μ در روده هستند. دو آنتاگونیست انتخابی گیرنده اوپیوئیدی μ در دسترس هستند: **متیل‌نالترکسون** بروماید و **آلویموپان**. از آن‌جایی که این داروها به آسانی از سد خونی- مغزی عبور نمی‌کنند، بدون تأثیرگذاری بر اثرات ضددرد در داخل دستگاه عصبی مرکزی، گیرنده‌های اوپیوئیدی μ محیطی را مهار می‌کنند. متیل نالترکسون برای درمان حمایتی یبوست ناشی از اوپیوئید در افراد مبتلا به بیماری پیشرفته که به سایر داروها پاسخ کافی نمی‌دهند، به کار می‌رود. این دارو از راه تزریق زیرجلدی (۰/۱۵mg/kg) هر ۲ روز یکبار تجویز می‌شود. آلویموپان جهت مصرف کوتاه‌مدت به منظور کوتاه کردن دوره ایلئوس پس از جراحی در بیماران بستری که بخشی از روده باریک یا بزرگ آنها خارج شده است، به کار می رود. آلویموپان (کپسول ۱۲ میلی‌گرمی) از راه خوراکی در فاصله ۵ ساعت قبل از جراحی و دو بار در روز بعد از جراحی تا بازگشت عملکرد روده‌ها و حداکثر تا ۷ روز تجویز می‌شود. به دلیل احتمال سمیت قلبی- عروقی، آلویموپان در حال حاضر برای مصرف کوتاه-مدت و صرفاً در بیماران بستری به کار می‌رود.

آگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_4$ سروتونین

تحریک گیرنده‌های $5-HT_4$ در پایانه پیش‌سیناپسی الیاف آوران اولیه داخلی زیرمخاطی، آزادسازی میانجی‌های عصبی آنها از جمله پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین را افزایش می‌دهد که باعث تحریک نورون‌های روده‌ای مرتبه دوم و القای رفلکس حرکات دودی می‌شود (شکل ۴-۶۲). این نورون‌های روده‌ای موجب انقباض بخش پروگزیمال روده (از طریق استیل‌کولین و ماده P) و انبساط[2] بخش دیستال روده (از طریق اکسید نیتریک و VIP) می‌شوند.

1. Plecanatide

2. relaxation

تگاسرود[1] یک آگونیست نسبی $5-HT_4$ سروتونین است که تمایل زیادی به گیرنده های $5-HT_4$ دارد، اما به گیرنده‌های $5-HT_3$ و دوپامین متصل نمی‌شود. تگاسرود برای درمان بیماران مبتلا به یبوست مزمن و IBS با یبوست غالب تأیید شده است.

پروکالوپرید یک آگونیست $5-HT_4$ با میل ترکیبی زیاد است و در اروپا (و نه آمریکا) جهت درمان یبوست مزمن زنان در دسترس است. این دارو (برخلاف سیساپرید و تگاسرود) تمایلی به کانال‌های پتاسیم hERG یا گیرنده‌های $5-HT_{1B}$ ندارد. در سه کارآزمایی بالینی ۱۲ هفته‌ای در بیماران مبتلا به یبوست مزمن و شدید، این دارو اجابت مزاج را به نحو چشمگیری در مقایسه با دارونما افزایش داد. کارایی و عوارض این دارو در درازمدت به مطالعه بیشتر نیاز دارد.

داروهای ضد اسهال

داروهای ضداسهال را می‌توان به صورت بی‌خطری در بیماران مبتلا به اسهال حاد خفیف تا متوسط استفاده کرد. با این حال، در بیماران مبتلا به اسهال خونی، تب بالا یا سمیت سیستمیک به علت خطر بدترشدن وضعیت زمینه‌ای نباید از این داروها استفاده نمود. در بیمارانی که علی‌رغم درمان، اسهال آنها بدتر شده این داروها باید قطع گردند. داروهای ضداسهال همچنین جهت کنترل اسهال مزمن ایجاد شده توسط وضعیت‌هایی از قبیل سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) یا بیماری التهابی روده (IBD) نیز به کار می‌روند.

آگونیست‌های اوپیوئید

همان‌طور که گفته شد، اوپیوئیدها دارای آثار قابل توجه یبوست‌زایی هستند (فصل ۳۱). آنها از طریق مهار پیش‌سیناپسی اعصاب کولینرژیک در شبکه‌های زیرمخاطی و مینتریک موجب افزایش فعالیت مرحله‌ای سگمانی‌کننده کولونی و در نتیجه افزایش زمان عبور کولون و جذب آب مدفوع می‌گردند. همچنین، این داروها موجب کاهش حرکات توده‌ای کولون و رفلکس گاستروکولیک می‌گردند. اگرچه همه اوپیوئیدها اثرات ضداسهال دارند، اما آثار سیستم عصبی مرکزی و پتانسیل اعتیاد سودمندی اغلب آنها را محدود می‌نماید.

لوپرامید یک آگونیست اوپیوئید بدون نسخه است که از سد خونی- مغزی عبور نمی‌کند و خواص ضددرد یا پتانسیل اعتیاد ندارد. تحمل در استفاده درازمدت آن گزارش نشده است. این دارو به طور معمول در دوزهای 2mg داده می‌شود که ۴-۱ بار در روز مصرف می‌شوند. **دیفنوکسیلات** یک آگونیست اوپیوئید نسخه‌ای است که در دوزهای استاندارد فاقد خواص ضددرد می‌باشد. با این حال، دوزهای بالاتر آن اثرات سیستم عصبی مرکزی دارند و استفاده درازمدت می‌تواند موجب وابستگی به اوپیوئید گردد. فرآورده‌های تجاری معمولاً حاوی مقادیر اندکی از آتروپین جهت جلوگیری از مصرف بیش از حد هستند (۲/۵mg دیفنوکسیلات با ۰/۰۲۵ mg آتروپین). خواص آنتی‌کولینرژیک آتروپین ممکن است در فعالیت ضداسهال دخیل باشد.

الوکسادولین[2] یک آگونیت اوپیوئید نسخه‌ای با میل ترکیبی بالا برای گیرنده μ و میل ترکیبی اندک جهت گیرنده دلتا می‌باشد. وقتی که بصورت خوراکی مصرف شود به گیرنده‌های اوپیوئیدی روده متصل و منجر به آهسته شدن ترانزیت کولونی و افزایش جذب آب مدفوع می‌شود. این دارو جهت درمان مبتلایان به IBS که اسهال علامت غالب آنهاست با دوز ۱۰۰-۷۵ میلی‌گرم دوبار در روز تأیید شده است. در دو کارآزمایی تصادفی شده کنترل‌شده با دارونما، مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم الوکسادولین دو بار در روز منجر به بهبود چشمگیر اسهال و درد شکم در ۳۰ درصد از بیماران شد (در مقایسه با ۱۶ درصد در مصرف دارونما). ممکن است در ۸ ٪ از بیماران یبوست ایجاد شود. ممکن است حدود یک درصد از بیماران به اسپاسم اسفنگتر اُدی دچار شوند که معمولاً طی اولین هفته درمان رخ می‌دهد و منجر به درد شکم، پانکراتیت و/یا افزایش آنزیم‌های کبدی یا پانکراسی می‌شود. در بیماران دارای سابقه پانکراتیت، الکلیسم و یا بیماری شناخته‌شده‌ی اسفنگتر اُدی نباید از این دارو استفاده شود. بهتر است در بیماران دارای سابقه کوله-سیستکتومی که در آنها تا ۵ درصد خطر عوارض بدلیل اسپاسم اُدی وجود دارد، احتیاط شود. در بیمارانی که سابقه قبلی کوله-سیستکتومی، بیماری کبدی خفیف تا متوسط و یا عوارض بدلیل دوزهای بالاتر دارو داشته‌اند، مصرف الوکسادولین ۷۵ میلی‌گرم دو بار در روز توصیه می‌شود.

ترکیبات کلوئیدی بیسموت

بخش داروهای حفاظت‌کننده از مخاط را که قبل‌تر گفته شد ببینید.

رزین‌های متصل‌شونده به نمک‌های صفراوی

نمک‌های صفراوی کونژوگه به طور طبیعی در ایلئوم ترمینال جذب می‌شوند. بیماری‌های ایلئوم ترمینال (مانند بیماری کرون) یا برداشت جراحی موجب سوءجذب نمک‌های صفراوی می‌گردد که ممکن است باعث اسهال ترشحی کولونی شود. رزین‌های

1. Tegaserod

2. Eluxadoline

متصل‌شونده به نمک‌های صفراوی **کلستیرامین**، **کلستیپول**، یا **کوله‌سولام**[1] ممکن است اسهال ایجاد شده توسط اسیدهای صفراوی بیش از حد مدفوعی را کاهش دهند فصل ۳۵). این داروها به شکل پودر یا قرص، یک تا سه بار در روز قبل از غذا مصرف می‌شوند. عوارض جانبی عبارتند از بادکردن، نفخ، یبوست، و تراکم مدفوع. در بیمارانی با کاهش ذخایر اسید صفراوی در گردش، برداشت بیشتر اسیدهای صفراوی ممکن است منجر به تشدید سوءجذب چربی گردد. کلستیرامین و کلستیپول به برخی از داروها متصل می‌شوند و جذب آنها را کاهش می‌دهند؛ لذا آنها را نباید در فاصله ۲ ساعت از سایر داروها تجویز کرد. کوله‌سولام تأثیر قابل توجهی بر جذب داروهای دیگر ندارد.

اوکترئوتاید

سوماتوستاتین یک پپتید ۱۴ اسید آمینه‌ای است که در دستگاه گوارش و لوزالمعده از سلول‌های پاراکرین، سلول‌های D و اعصاب روده‌ای و همچنین از هیپوتالاموس آزاد می‌شود (فصل ۳۷). این پپتید یک پپتید کلیدی تنظیم‌کننده است و اثرات فیزیولوژیک گوناگونی دارد:

۱. ترشح هورمونها و میانجی های متعددی را مهار می‌کند که عبارتند از: گاسترین، کله‌سیستوکینین، گلوکاگون، هورمون رشد، انسولین، سکرتین، پلی‌پپتید پانکراتیک، پپتید وازواکتیو روده‌ای و 5-HT

۲. ترشح مایع روده‌ای و ترشح لوزالمعده را کاهش می‌دهد.

۳. تحرک دستگاه گوارش را کند می‌نماید و انقباض کیسه صفرا را مهار می‌کند.

۴. جریان خون پورت و اسپلانکنیک را کاهش می‌دهد.

۵. ترشح برخی از هورمون‌های هیپوفیز قدامی را مهار می‌نماید.

سودمندی بالینی سوماتوستاتین توسط نیمه‌عمر کوتاه آن (۳ دقیقه) در گردش خون به هنگام تجویز وریدی محدود می‌گردد. **اوکترئوتاید** یک اکتاپپتید صناعی با فعالیت‌هایی مشابه سوماتوستاسین است. هنگامی که این دارو به صورت وریدی داده شود، دارای نیمه عمر سرمی ۱/۵ ساعت است. همچنین می‌توان آن را به صورت تزریق زیرجلدی تجویز کرد که موجب طول اثر ۱۲-۶ ساعته دارو می‌گردد. یک فرمولاسیون دارای طول اثر بیشتر جهت تزریق انباشته[2] داخل عضلانی یک بار در ماه در دسترس است.

مصارف بالینی

۱. مهار اثرات اندوکرین توموری- دو تومور نورواندوکرین گوارشی (کارسینوئید، VIPoma) موجب ایجاد اسهال ترشحی و علایم سیستمیکی از قبیل برافروختگی و خس‌خس می‌شوند. در بیماران مبتلا به تومورهای پیشرفته علامت‌دار که نمی‌توان آنها را به طریق جراحی به طور کامل خارج نمود، اوکترئوتاید از طریق مهار ترشح هورمون موجب کاهش اسهال ترشحی و علایم سیستمیک می‌گردد و ممکن است پیشرفت تومور را آهسته‌تر نماید.

۲. سایر علل اسهال- اوکترئوتاید ترشح روده را مهار می‌کند و دارای اثرات مرتبط با دوز بر روی تحرک روده است. این دارو در دوزهای پایین (۵۰ میکروگرم زیرجلدی) تحرک را تحریک می‌کند، در حالی‌که در دوزهای بالاتر (مانند۲۵۰-۱۰۰ میکروگرم زیرجلدی) تحرک را مهار می‌نماید. اوکترئوتاید در دوزهای بالاتر جهت درمان اسهال ناشی از واگوتومی یا سندرم دامپینگ و همچنین جهت اسهال ناشی از سندرم رودهٔ کوتاه یا AIDS مؤثر است. اوکترئوتاید در دوزهای پایین (۵۰ میکروگرم زیرجلدی) جهت تحریک حرکات رودهٔ کوچک در بیماران مبتلا به رشد بیش از حد باکتری در رودهٔ کوچک و یا انسداد کاذب رودهٔ ثانویه به اسکلرودرما به کار رفته است.

۳. مصارف دیگر- از آنجا که اوکترئوتاید ترشح لوزالمعده را مهار می‌کند، ممکن است در بیماران مبتلا به فیستول پانکراس مفید باشد. نقش اوکترئوتاید در درمان تومورهای هیپوفیز (مانند آکرومگالی) در فصل ۳۷ شرح داده شده است. این دارو گاهی در خونریزی گوارشی به کار می‌رود.

عوارض ناخواسته

اختلال در ترشح لوزالمعده ممکن است موجب استئاتوره گردد که می‌تواند به کمبود ویتامین‌های محلول در چربی منجر شود، تغییر در تحرک دستگاه گوارش موجب تهوع، درد شکم، نفخ، و اسهال می‌گردد. به علت مهار انقباض کیسهٔ صفرا و تغییر در جذب چربی، استفاده درازمدت می‌تواند موجب تشکیل لجن یا سنگ صفراوی در بیش از نیمی از بیماران گردد که به طور نادر منجر به ایجاد کله‌سیستیت حاد می‌شود. از آنجا که اوکترئوتاید تعادل بین انسولین، گلوکاگون و هورمون رشد را برهم می‌زند، ممکن است هیپرگلیسمی و با شیوع کمتر هیپوگلیسمی (معمولاً خفیف) روی دهد. درمان درازمدت با اوکترئوتاید ممکن است موجب هیپوتیروئیدی گردد. همچنین اوکترئوتاید می‌تواند موجب برادی‌کاردی شود.

1. colesevelam
2. depot injection

داروهای مورد استفاده در درمان سندرم رودهٔ تحریک‌پذیر (IBS)

سندرم رودهٔ تحریک‌پذیر یک بیماری مزمن ایدیوپاتیک و عودکننده است که با ناراحتی شکمی (درد، نفخ، اتساع و کرامپ) به همراه تغییرات در عادات اجابت مزاج (اسهال، یبوست یا هر دو مشخص می‌شود. همراه با دوره‌های درد یا ناراحتی شکمی، بیمار متوجه تغییر در دفعات و قوام مدفوع خود می‌شود.

درمان‌هایی دارویی جهت سندرم رودهٔ تحریک‌پذیر در جهت رفع درد و ناراحتی شکم و بهبود عملکرد روده صورت می‌گیرند. در بیماران مبتلا به اسهال غالب، داروهای ضد اسهال و بخصوص لوپرامید در کاهش دفعات و فوریت مدفوع سودمند هستند. در بیمارانی که یبوست در آنها غالب است، مکمل‌های فیبر ممکن است موجب نرم شدن مدفوع و کاهش زور زدن گردند. با این حال، افزایش تولید گاز ممکن است نفخ و ناراحتی شکمی را بیشتر کند. بنابراین، داروهای ملین اسموتیک و بخصوص شیر منیزی معمولاً جهت نرم کردن مدفوع و بیشتر کردن دفعات آن به کار می‌روند.

جهت درمان درد مزمن شکم، دوزهای پایین ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (مانند آمی‌تریپتیلین یا دزیپرامین ۱۰–۵۰ mg/d مفید به نظر می‌رسند (فصل ۳۰). این داروها در این دوزها تأثیری بر خلق ندارند، اما ممکن است پردازش مرکزی اطلاعات آوران احشایی را تغییر دهند. خواص آنتی‌کولینرژیک این داروها همچنین ممکن است اثراتی بر روی تحرک و ترشح گوارشی داشته باشد و دفعات و میزان مایع بودن مدفوع را کاهش دهد. بالاخره، ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای ممکن است موجب تغییراتی در گیرنده‌های ناقلین عصبی روده‌ای از قبیل سروتونین شوند و حس آوران احشایی را تحت تأثیر قرار دهند.

چندین داروی دیگر قابل دسترس هستند که به طور اختصاصی جهت درمان سندرم رودهٔ تحریک‌پذیر تهیه شده‌اند.

ضداسپاسم‌ها (آنتی‌کولینرژیک‌ها)

برخی از داروها از طریق عملکرد "ضداسپاسم" موجب رفع درد یا ناراحتی شکم می‌گردند. با این حال، اسپاسم روده کوچک یا بزرگ به عنوان عامل مهمی در ایجاد علایم بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر مطرح نیستند. این داروها به طور عمده از طریق فعالیت‌های آنتی‌کولینرژیک خود عمل می‌کنند. داروهای مورد مصرف شایع از این دسته عبارتند از **دی‌سیکلومین** و **هیوسیامین** (فصل ۸). این داروها گیرنده‌های کولینرژیک موسکارینی را در شبکهٔ روده‌ای و روی عضلات صاف مهار می‌کنند. تأثیرگذاری این داروها در رفع علایم شکمی هرگز به طور قانع کننده‌ای نشان داده نشده است. آنها در دوزهای پایین دارای اثرات اتونوم مختصری هستند. با این حال، در دوزهای بالاتر عوارض جانبی آنتی‌کولینرژیک قابل توجهی شامل خشکی دهان، اختلالات بینایی، احتباس ادراری و یبوست را بروز می‌دهند. به این علت، این داروها کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند.

آنتاگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_3$ سروتونین

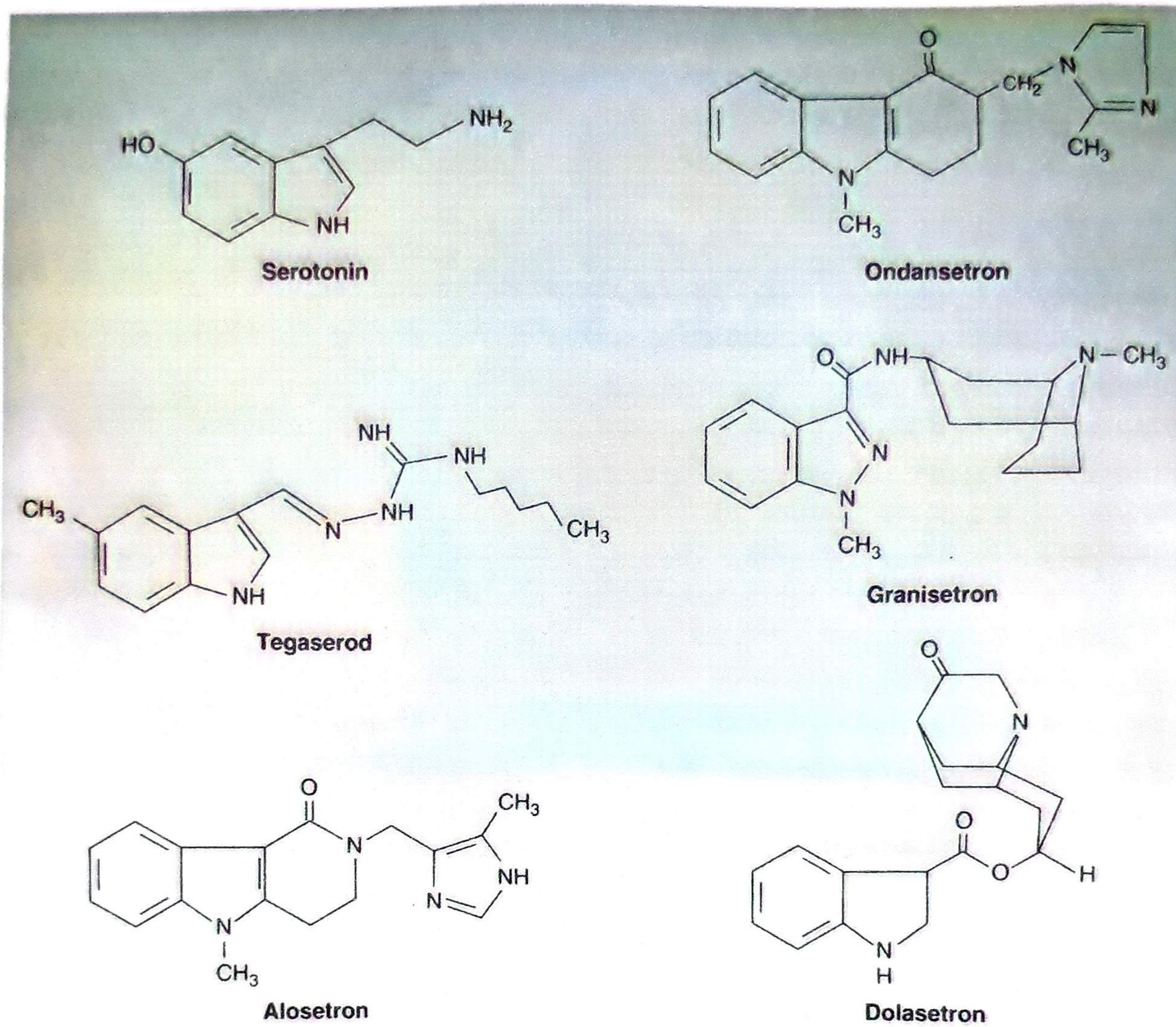
گیرنده‌های $5-HT_3$ در مجاری گوارشی حس درد آوران احشایی را از طریق نورون‌های حسی خارجی از سمت روده به نخاع و سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌کنند. مهار گیرنده‌های $5-HT_3$ آوران در دستگاه گوارش می‌تواند موجب کاهش حس ناخوشایند آوران احشایی مثل تهوع، نفخ و درد شود، بلوک شدن گیرنده‌های مرکزی $5-HT_3$ همچنین موجب کاهش پاسخ مرکزی به تحریک احشایی آوران می‌گردد. بلوک شدن گیرنده $5-HT_3$ موجود بر روی نورونهای کولینرژیک روده‌ای، تحرک کولون را بخصوص در کولون چپ مهار می‌کند و زمان کل عبور کولونی را افزایش می‌دهد.

آلوسترون[1] یک آنتاگونیست $5-HT_3$ است که جهت درمان بیماران مبتلا به سندرم رودهٔ تحریک‌پذیر شدید همراه با اسهال تأیید شده است (شکل ۵–۶۲). چهار آنتاگونیست دیگر $5-HT_3$ (اوندانسترون، گرانی‌سترون، پالونوسترون، دولاسترون) در پیشگیری و درمان تهوع و استفراغ تأیید شده اند ("ضداستفراغ‌ها" را ببینید). با این وجود، تأثیرگذاری آنها در درمان سندرم روده تحریک‌پذیر به اثبات نرسیده است. تفاوت‌های نسبی بین این آنتاگونیست‌های $5-HT_3$ که تعیین‌کنندهٔ اثرات فارماکودینامیک آنها می‌باشد به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته است.

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

آلوسترون یک آنتاگونیست بسیار قوی و انتخابی گیرنده $5-HT_3$ است. این دارو به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود و دارای فراهمی زیستی ۶۰–۵۰٪ و نیمه‌عمر پلاسمایی ۱/۵ ساعت است، اما طول اثر بسیار بیشتری دارد. دارو متحمل متابولیسم سیتوکروم P450 کبدی وسیع به همراه دفع کلیوی اغلب متابولیت‌ها می‌گردد. آلوسترون نسبت به سایر آنتاگونیست‌های $5-HT_3$ با میل ترکیبی بیشتری به گیرنده متصل می‌شود و آهسته‌تر از آن جدا می‌گردد که این امر ممکن است مسؤول طول اثر طولانی آن باشد.

---
1. alosetron



شکل ۵-۶۲. ساختمان شیمیایی سروتونین، آنتاگونیست‌های $5-HT_3$ اوندانسترون، گرانی‌سترون، دولاسترون و آلوسترون و آگونیست نسبی $5-HT_4$ تگاسرود.

مصارف بالینی

آلوسترون جهت درمان زنان مبتلا به سندرم رودهٔ تحریک‌پذیر شدید که در آنها علامت غالب اسهال باشد (IBS اسهال غالب[1]) تأیید شده است. تأثیرگذاری دارو در مردان به اثبات نرسیده است. این دارو با دوز یک میلی‌گرم یک بار یا دوبار در روز موجب کاهش درد پایین شکم، کرامپ‌ها، فوریت و اسهال مرتبط با IBS می‌گردد. تقریباً ۵۰ تا ۶۰ درصد از بیماران درمان شده با آلوسترون در مقایسه با ۳۰ تا ۴۰ درصد از بیماران درمان شده با دارونما رفع درد و ناراحتی به میزان مناسب را گزارش می‌کنند. این دارو همچنین موجب کاهش متوسط دفعات اجابت مزاج در روز و بهبود قوام مدفوع می‌گردد. آلوسترون در درمان سایر علل اسهال مورد ارزیابی قرار نگرفته است.

عوارض ناخواسته

برخلاف پروفایل ایمنی عالی سایر آنتاگونیست‌های گیرنده $5-HT_3$، آلوسترون با سمیت گوارشی نادر ولی جدی همراه می‌باشد. در ۳۰٪ از بیماران مبتلا به IBS با غلبه اسهال، یبوست روی می‌دهد که در ۱۰٪ موارد نیاز به قطع دارو دارد. عوارض جدی یبوست که به بستری و جراحی نیاز داشته باشد در یک مورد از هر ۱۰۰۰ بیمار روی داده است. تا ۳ مورد در هر ۱۰۰۰ بیمار دچار

1. diarrhean-predominant IBS

حملات کولیت ایسکمیک شده‌اند که برخی از آنها کشنده بوده‌اند. با توجه به جدی بودن این وقایع ناخواسته، تجویز آلوسترون به مواردی از زنان مبتلا به IBS شدید با غلبه اسهال محدود می‌شود که به درمان‌های مرسوم پاسخ نداده‌اند و راجع به خطرات و فواید نسبی دارو به آنان آگاهی داده شده است.

تداخلات دارویی

اگرچه آلوسترون توسط تعدادی از آنزیم‌های CYP متابولیزه می‌شود، اما به نظر می‌رسد که تداخلات قابل توجه بالینی با داروهای دیگر نداشته باشد.

فعال کننده‌های کانال کلر

همان طور که پیش از این بیان شد، **لوبی‌پروستون** یک مشتق اسید پروستانوئیک است که کانال کلر نوع ۲ (ClC-2) را در روده باریک تحریک می‌کند. لوبی‌پروستون برای درمان زنان مبتلا به IBS با یبوست غالب مجوز گرفته است. کارایی آن در مردان مبتلا به IBS ثابت نشده است. دوز تأیید شده برای IBS ۸ μg دو بار در روز است (در مقایسه با ۲۴ μg دو بار در روز برای یبوست مزمن). در کارآزمایی‌های بالینی، لوبی‌پروستون فایده‌ی بالینی نسبتاً کمی داشت (تنها ۸ ٪ بیمار بیشتر نسبت به دارونما). لوبی‌پروستون جزء داروهای گروه C در دوران بارداری به حساب می‌آید و نباید در زنان در سنین باروری تجویز شود.

همان‌طور که قبلا توضیح داده شد، **لیناکلوتید** آگونیست گوانیلیل سیکلاز C- است که منجر به فعال‌سازی CFTR در روده‌ی باریک و ترشح روده‌ای غنی از کلر می‌شود. این دارو برای درمان بزرگسالان مبتلا به IBS با یبوست با دوز تأیید شده ۲۹۰ میکروگرم یک بار در روز تأیید شده است. (در مقایسه با ۱۴۵ میکروگرم یک بار در روز برای یبوست مزمن). در کارآزمایی‌های بالینی، لیناکلوتید تا ۲۵٪ بیشتر نسبت به دارونما، منجر به بهبودی بالینی قابل توجه شده بود. لیناکلوتید برای بارداری در دسته ی C قرار دارد و در کودکان بیمار ممنوع است.

نقش این داروها در درمان IBS با یبوست به علت قیمت بالا و نبود اطلاعات کافی در مورد بی‌خطری و کارایی طولانی‌مدت آنها قطعی نیست. هیچ‌کدام با سایر مسهل‌های ارزان‌تر (مثل شیر منیزی) مقایسه نشده‌اند.

داروهای ضداستفراغ

تهوع و استفراغ ممکن است تظاهراتی از انواع گوناگون وضعیت‌ها باشند: عوارض ناخواسته داروها؛ بیماری‌های سیستمیک یا عفونتها؛ حاملگی؛ اختلال عملکرد وستیبولار؛ عفونت یا افزایش فشار در سیستم اعصاب مرکزی؛ پریتونیت؛ اختلالات کبدی- صفراوی؛ پرتودرمانی یا شیمی‌درمانی و انسداد، اختلال حرکتی یا عفونت‌های دستگاه گوارش.

پاتوفیزیولوژی

«مرکز استفراغ» ساقه مغز ناحیه‌ای نورونی با سازمان‌دهی ضعیف است که در تشکیلات مشبک جانبی بصل‌النخاع قرار دارد و از طریق تعاملاتی با اعصاب جمجمه ای VIII و X و شبکه‌های عصبی در هسته مسیر تنها[1] که مراکز تنفسی، بزاقی و وازوموتور را کنترل می‌کنند موجب هماهنگی در عمل پیچیده استفراغ می‌گردد. تراکم بالایی از گیرنده‌های موسکارینی M_1، هیستامینی H_2، نوروکینین۱ (NK_1) و سروتونین $5-HT_3$ در مرکز استفراغ شناسایی شده‌اند (شکل ۶-۶۲).

چهار منبع ورودی آوران مهم به مرکز استفراغ وجود دارد:

۱. CTZ[2] یا area postrema در انتهای دمی[3] بطن چهارم قرار گرفته است. این ناحیه خارج از سد خونی- مغزی است و تحریکات ایجادکننده استفراغ در خون و مایع مغزی- نخاعی به آن دسترسی دارند. CTZ از نظر گیرنده‌های دوپامینی D_2 و گیرنده‌های اوپیوئیدی، و احتمالاً گیرنده‌های $5-HT_3$ سروتونین و NK_1 غنی است.

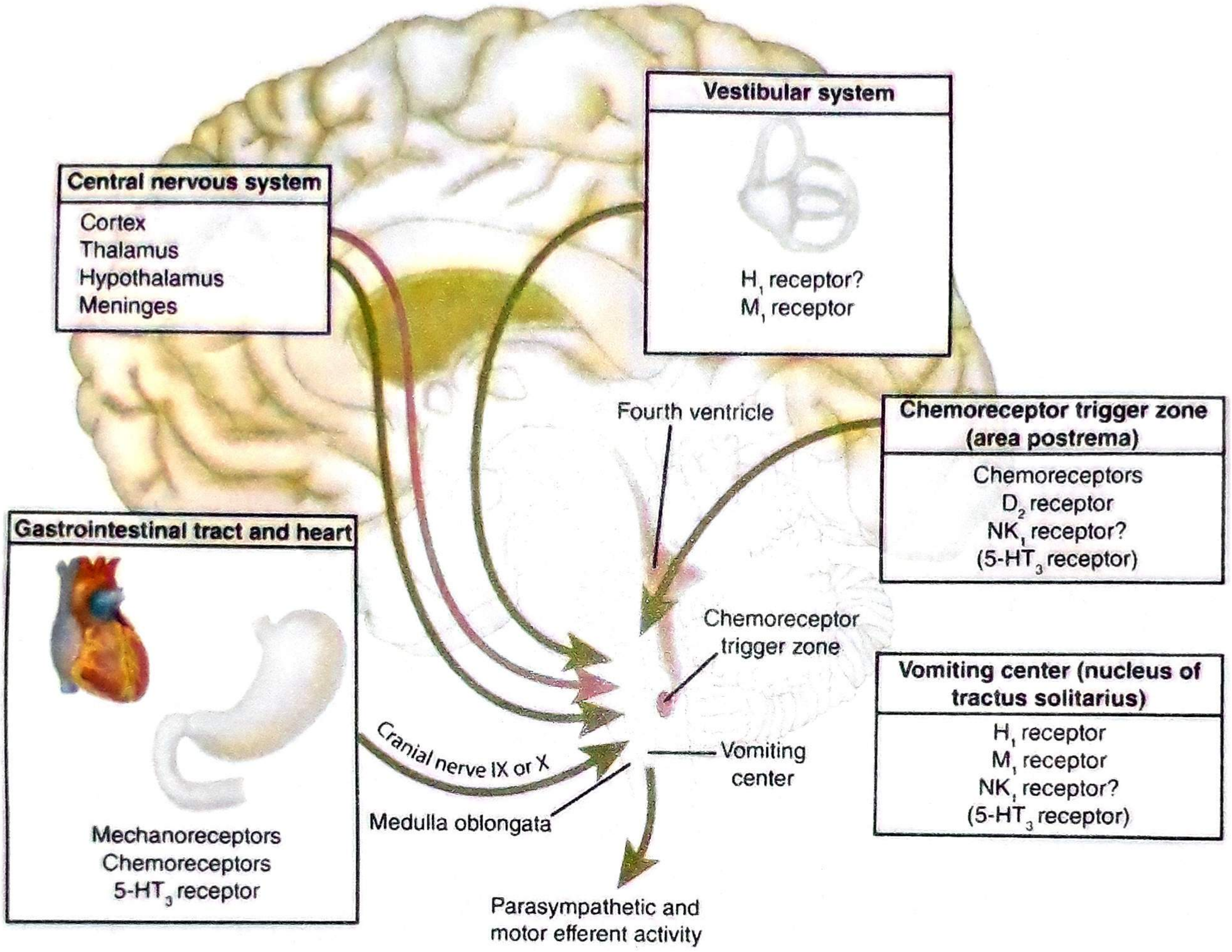
۲. سیستم وستیبولار در بیماری حرکت از طریق عصب کرانیال VIII اهمیت دارد. این سیستم از نظر گیرنده‌های موسکارینی M_1 و هیستامینی H_1 غنی است.

۳. اعصاب آوران واگ و نخاعی از مجرای گوارشی غنی از گیرنده $5-HT_3$ هستند. تحریک مخاط گوارشی توسط شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، اتساع یا گاستروانتریت حاد عفونی موجب آزاد شدن سروتونین مخاطی و فعال‌شدن این گیرنده‌ها می‌گردد که ورودی آوران واگ به مرکز استفراغ و CTZ را تحریک می‌نماید.

۴. سیستم عصبی مرکزی در استفراغ ناشی از اختلالات روان‌پزشکی، استرس و استفراغ انتظاری قبل از شیمی‌درمانی نقش دارد.

شناسایی ناقلین عصبی مختلف دخیل در استفراغ، ایجاد گروه وسیعی از داروهای ضد استفراغ را امکان‌پذیر کرده است که دارای میل ترکیبی برای گیرنده‌های گوناگون هستند. ترکیباتی از داروهای ضداستفراغ با مکانیسم‌های عمل مختلف اغلب به کار

1. Nucleus tractus solitarius
2. chemoreceptor trigger zone
3. caudal end



شکل ۶-۶۲. مسیرهای عصبی دخیل در پاتوژنز تهوع و استفراغ (به متن مراجعه کنید).

می‌رود، بخصوص در بیمارانی که دچار استفراغ ناشی از داروهای شیمی‌درمانی هستند.

آنتاگونیست‌های $5\text{-}HT_3$ سروتونین

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده $5-HT_3$ دارای خواص ضداستفراغ قوی هستند که به طور عمده به واسطه بلوک گیرنده $5-HT_3$ محیطی بر روی اعصاب آوران نخاعی و واگی روده‌ای خارجی اعمال می‌شوند. به علاوه، بلوک گیرنده $5-HT_3$ مرکزی در مرکز استفراغ و CTZ نیز تا حدودی در آن نقش دارد. عمل ضداستفراغ این داروها به استفراغ قابل انتساب به تحریک واگ (مثلاً بعد عمل جراحی) و شیمی‌درمانی محدود می‌شود و سایر تحریکات استفراغ‌آور از قبیل بیماری حرکت خوب کنترل نمی‌گردند.

چهار دارو در آمریکا در دسترس هستند: **اوندانسترون، گرانی‌سترون، دولاسترون، و پالونوسترون** (**تروپیسترون** در خارج از ایالات متحده در دسترس است). نیمه‌عمر سه داروی نخست ۴ تا ۹ ساعت است و از راه خوراکی یا وریدی یکبار در روز تجویز می‌شوند (شکل ۵-۶۲). هر سه دارو در دوزهای هم توان[1]، کارایی و تحمل‌پذیری یکسان دارند. پالونوسترون یک داروی جدید داخل وریدی است که میل ترکیبی بیشتری به گیرنده $5-HT_3$ دارد و نیمه‌عمر سرمی آن طولانی (۴۰ ساعت) است. این ۴ دارو متابولیسم گسترده کبدی دارند و از طریق ترشح کلیوی و کبدی دفع می‌شوند. با این وجود، کاهش دوز در بیماران مسن یا بیماران با نارسایی کلیه لازم نیست. در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی، کاهش دوز اوندانسترون ممکن است لازم باشد.

1. equipotent doses

این داروها گیرنده دوپامین یا موسکارینی را مهار نمی‌کنند. آنها بر روی تحرک مری یا معده اثری ندارند، اما ممکن است عبور کولونی را آهسته کنند.

مصارف بالینی

۱. تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی- آنتاگونیست‌های گیرنده $5-HT_3$ داروهای اصلی جهت پیشگیری و درمان تهوع و استفراغ حاد ناشی از شیمی‌درمانی هستند. اگر این داروها به تنهایی تجویز شوند، در پیشگیری از تهوع و استفراغ دیررس (یعنی بیش از ۲۴ ساعت بعد از شیمی‌درمانی) کارایی ندارند. این داروها هنگامی که ۳۰ دقیقه قبل از تجویز شیمی‌درمانی به صورت تک دوز وریدی با دوزهای زیر داده شوند دارای بیشترین تأثیر هستند: اوندانسترون ۸ mg، گرانی‌سترون ۱ mg، دولاسترون ۱۰۰mg یا پالونوسترون ۰/۲۵ mg. مصرف تک‌دوز خوراکی داروها با دوزهای زیر یک ساعت قبل از شیمی‌درمانی احتمالاً اثربخشی برابری داشته باشد: اوندانسترون ۸ میلی‌گرم دو بار در روز یا ۲۴ میلی‌گرم یک بار؛ گرانی‌سترون،mg ۲؛ دولاسترون، ۱۰۰ mg. اگرچه آنتاگونیست‌های گیرنده $5-HT_3$ به تنهایی برای پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی مؤثر هستند، کارایی آنها در درمان ترکیبی با یک کورتیکواستروئید (دگزامتازون) و آنتاگونیست گیرنده NK_1، و یک آنتاگونیست D_2 دوپامینی افزایش می‌یابد (داروهای ضدجنون، ادامه فصل را ببینید).

۲. تهوع و استفراغ پس از جراحی یا پس از پرتوتابی- آنتاگونیست‌های گیرنده $5-HT_3$ جهت پیشگیری یا درمان تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی به کار می‌روند. به علت عوارض جانبی و محدودیت‌های بیشتر در استفاده از داروهای دیگر ضداستفراغ، به طور فزاینده‌ای از آنتاگونیست‌های گیرنده $5-HT_3$ به این منظور استفاده می‌شود. آنها همچنین در پیشگیری و درمان تهوع و استفراغ در بیمارانی که تحت پرتوتابی به تمام بدن یا شکم قرار می‌گیرند نیز مؤثرند.

عوارض ناخواسته

آنتاگونیست‌های گیرنده $5-HT_3$ داروهایی با پروفایل ایمنی عالی هستند که خوب تحمل می‌شوند. شایعترین عوارض ناخواسته گزارش شده شامل سردرد، سرگیجه[1]، و یبوست هستند. تمام این داروها موجب افزایش اندک ولی معنی‌دار از نظر آماری در فاصله QT می‌شوند، اما این اثر با دولاسترون از همه برجسته‌تر است. اگرچه آریتمی‌های قلبی با استفاده از دولاسترون همراه نبوده‌اند، اما این دارو در بیماران دارای QT طولانی و یا به همراه داروهای دیگری که ممکن است فاصله QT را افزایش دهند نباید به کار رود (فصل ۱۴). در بیمارانی که همزمان با آنتاگونیست‌های گیرنده $5-HT_3$ از سایر داروهای سروتونرژیک استفاده می‌کردند (SSRIs و SNRIs، ر.ک فصل ۳۰) بروز سندرم سروتونین گزارش شده است.

تداخلات دارویی

هیچ تداخل دارویی قابل ملاحظه‌ای با آنتاگونیست‌های $5-HT_3$ گزارش نشده است. تمام این چهار دارو متحمل مقادیری از متابولیسم از طریق سیستم سیتوکروم P450 کبدی می‌شوند، اما به نظر نمی‌رسد که متابولیسم سایر داروهایی که از طریق این سیستم‌های آنزیمی متابولیزه می‌شوند را تحت تأثیر قرار دهند. با این حال، داروهای دیگر ممکن است کلیرانس کبدی آنتاگونیست‌های گیرنده $5-HT_3$ را کاهش و نیمه‌عمر آنها را تغییر دهند.

کورتیکواستروئیدها

کورتیکواستروئیدها (دگزامتازون، متیل‌پردنیزولون) خواص ضداستفراغ دارند، اما اساس این اثرات شناخته نشده‌اند. فارماکولوژی این دسته در فصل ۳۹ بحث شده است. به نظر می‌رسد که این داروها کارایی آنتاگونیست‌های گیرنده $5-HT_3$ را برای پیشگیری از تهوع و استفراغ حاد و دیررس در بیمارانی که رژیم‌های شیمی‌درمانی تهوع‌آور متوسط تا شدید دریافت می‌کنند، افزایش می‌دهند. اگرچه انواع مختلف کورتیکواستروییدها به کار رفته‌اند، معمولاً دگزامتازون ۸-۲۰ mg داخل وریدی پیش از شیمی‌درمانی و متعاقباً ۸ mg در روز خوراکی به مدت ۲ تا ۴ روز تجویز می‌شود.

آنتاگونیست‌های گیرنده نوروکینین (NK)

آنتاگونیست‌های گیرنده NK_1 ویژگی ضداستفراغ دارند؛ آنها از طریق مهار مرکزی postrema area عمل می‌کنند. **اپرپیتانت، نتوپیتانت** و **رولاپیتانت** (که هر سه داروهای خوراکی هستند) آنتاگونیست‌های شدیداً انتخابی گیرنده NK_1 می‌باشند که از سد خونی - مغزی عبور کرده و گیرنده‌های NK_1 را اشغال می‌کنند. این داروها تمایلی برای اتصال به گیرنده‌های کورتیکواستروئیدی، دوپامینی یا سروتونینی ندارند. نتوپیتانت (۳۰۰ میلی‌گرم) تنها به صورت فرآورده ترکیبی با پالونوسترون (۰/۵ میلی‌گرم) در دسترس است. **فوزاپرپیتانت** یک فرمولاسیون

---
1. dizziness

داخل وریدی است که ۳۰ دقیقه پس از انفوزیون به اپرپیتانت تبدیل می‌شود.

فارماکوکینتیک

فراهمی‌زیستی خوراکی اپرپیتانت ۶۵٪ و نیمه‌عمر سرمی ۱۲ ساعت است. نتوپیتانت و رولاپیتانت نیمه‌عمرهای طولانی‌تری دارند (به ترتیب ۹۰ و ۱۸۰ ساعت)، که امکان تجویز تک‌دوز آنها را ممکن می‌سازد. هر سه دارو توسط کبد و عمدتاً از طریق مسیر CYP3A4 متابولیزه می‌شوند.

مصارف بالینی

آنتاگونیست‌های گیرنده NK_1 به همراه آنتاگونیست‌های گیرنده $5-HT_3$ و کورتیکواستروئیدها برای جلوگیری از تهوع و استفراغ حاد و دیررس ناشی از رژیم‌های شیمی‌درمانی شدیداً تهوع‌آور بکار می‌روند. درمان ترکیبی شامل یک آنتاگونیست NK_1، یک آنتاگونیست گیرنده $5-HT_3$ و دگزامتازون از بروز استفراغ حاد در ۹۰- ۸۰ درصد بیماران پیشگیری می‌کند (در مقایسه با کمتر از ۷۰ درصد بیماران در صورت درمان بدون آنتاگونیست NK_1). پیشگیری از استفراغ دیررس در بیش از ۷۰ درصد از بیماران دریافت‌کننده درمان ترکیبی رخ می‌دهد که این میزان در بیمارانی که آنتاگونیست NK_1 دریافت نمی‌کنند ۵۰-۳۰ درصد است. آنتاگونیست‌های NK_1 خوراکی را می‌توان به این صورت تجویز کرد: اپرپیتانت ۱۲۵ میلی‌گرم یک ساعت قبل از شیمی‌درمانی و سپس ۸۰ میلی‌گرم در روز به مدت دو روز بعد از شیمی‌درمانی؛ رولاپیتانت ۱۸۰ میلی‌گرم یا نتوپیتانت ۳۰۰ میلی‌گرم/ پالونوسترون ۰/۵ میلی‌گرم بصورت تک-دوز ۲-۱ ساعت قبل از شیمی‌درمانی. برای بیمارانی که قادر به تحمل درمانی خوراکی نیستند، می‌توان فوزاپرپیتانت ۱۱۵ میلی‌گرم بصورت تک‌دوز وریدی یک ساعت قبل از شیمی‌درمانی تجویز کرد. اضافه کردن داروی آنتی‌سایکوتیک اولانزاپین به میزان ۱۰ میلی‌گرم برای روزهای ۴-۱ بروز تهوع و استفراغ حاد و دیررس به دنبال رژیم‌های شیمی‌درمانی شدیداً تهوع‌آور را ۳۰-۱۵٪ کاهش می‌دهد.

عوارض ناخواسته و تداخلات دارویی

آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی NK_1 به خوبی تحمل می‌شوند و تنها در موارد اندکی خستگی و گیجی رخ می‌دهد. این داروها توسط مسیر CYP3A4 متابولیزه می‌شوند و ممکن است متابولیسم دیگر داروها را که در این مسیر متابولیزه می‌شوند، مهار کند. چندین داروی شیمی‌درمانی در مسیر CYP3A4 متابولیزه می‌شوند، از جمله دوستاکسل[1]، پاکلی‌تاکسل، اتوپوزید، ایرینوتکان، ایماتینیب، وین-کریستین و وین‌بلاستین. داروهایی که مسیر متابولیسم CYP3A4 را مهار می‌کنند، ممکن است سطح پلاسمایی آپرپیتانت را به شدت افزایش دهند (از جمله کتوکونازول، سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین، نفازودون، ریتوناویر، نلفیناویر، وراپامیل، و کینیدین). آپرپیتانت INR را در بیمارانی که وارفارین دریافت می‌کنند، کاهش می‌دهد.

داروهای آنتی‌سایکوتیک (فنوتیازین‌ها، بوتیروفنون‌ها و تی‌انوبنزودیازپین‌ها)

چندین کلاس از داروهای آنتی‌سایکوتیک را می‌توان بدلیل خواص ضداستفراغ و آرامبخشی آنها مورد استفاده قرار داد (فصل ۲۹). خواص ضداستفراغ فنوتیازین‌ها به واسطه مهار گیرنده‌های دوپامینی و موسکارینی اعمال می‌شود. ویژگی آرامبخشی بدلیل فعالیت ضدهیستامینی آنهاست. داروهایی که بطور شایع به عنوان ضداستفراغ بکار می‌روند عبارتند از **پروکلرپرازین**، **پرومتازین** و **تی‌اتیل‌پرازین**. خواص ضداستفراغ **اولانزاپین** (که یک تی-انوبنزودیازپین می‌باشد) را می‌توان به مهار گیرنده‌های D_2 دوپامینی و $5-HT_3$ و $5-HT_{1c}$ سروتونینی نسبت داد.

آنتی‌سایکوتیک‌های بوتیروفنونی نیز دارای خواص ضداستفراغ ناشی از بلوک دوپامینرژیک مرکزی هستند (فصل ۲۹). داروی اصلی مورد استفاده **دروپریدول** است که می توان آن را از طریق تزریق عضلانی یا وریدی تجویز نمود. دروپریدول در دوزهای ضداستفراغ، فوق‌العاده آرامبخش است. قبلاً، از این دارو به طور گسترده‌ای جهت تهوع و استفراغ پس از عمل، به همراه اوپیوئیدها و بنزودیازپین‌ها جهت آرامبخشی برای عمل‌های جراحی و کارهای آندوسکوپیک، برای بی‌حسی نورولپتیک و جهت القا و حفظ بیهوشی عمومی استفاده می‌شد. اثرات خارج هرمی و افت فشار خون ممکن است روی دهند. دروپریدول ممکن است فاصله QT را افزایش دهد و به طور نادر موجب حملات کشنده تاکی‌کاردی بطنی شامل torsades de pointes می‌شود. بنابراین، در بیماران دارای فاصله طولانی QT نباید از دروپریدول استفاده شود و فقط در بیمارانی به کار می‌رود که به اندازه کافی به داروهای دیگر پاسخ نداده‌اند.

بنزامیدهای استخلاف‌شده

بنزامیدهای استخلاف‌شده شامل **متوکلوپرامید** (قبلاً توضیح داده شد) و **تری‌متوبنزامید** هستند. اعتقاد بر این است که مکانیسم

1. docetaxel

اصلی اثر ضداستفراغ آنها بلوک گیرنده دوپامین می‌باشد. تری-متوبنزامید دارای فعالیت آنتی‌هیستامین ضعیفی نیز هست. جهت پیشگیری و درمان تهوع و استفراغ، متوکلوپرامید ممکن است با دوزهای نسبتاً بالای ۲۰-۱۰ mg خوراکی یا وریدی هر ۶ ساعت داده شود. دوز معمول تری‌متوبنزامید ۳۰۰mg خوراکی، یا ۲۰۰mg از طریق تزریق عضلانی است. عوارض جانبی اصلی این آنتاگونیست‌های مرکزی دوپامین شامل علایم خارج هرمی می‌باشد: بی‌قراری، دیستونی و علایم پارکینسونیسم.

آنتی‌هیستامین‌های H_1 و آنتی‌کولینرژیکها

فارماکولوژی داروهای آنتی‌کولینرژیک در فصل ۸ و داروهای آنتی‌هیستامینی H_1 در فصل ۱۶ بحث شده است. این داروها به عنوان داروهای منفرد فعالیت ضداستفراغ ضعیفی دارند، اگرچه به طور خاصی جهت پیشگیری و درمان بیماری حرکت سودمند هستند. استفاده از آنها ممکن است با سرگیجه، آرامبخشی، گیجی، خشکی دهان، سیکلوپلژی و احتباس ادراری محدود گردد. **دیفن-هیدرامین** و یکی از نمک‌های آن **دیمن‌هیدرینات** آنتاگونیست‌های نسل اول H_1 هیستامینی هستند که دارای خواص قابل توجه آنتی‌کولینرژیک هستند. دیفن‌هیدرامین به علت خواص آرامبخش خود معمولاً به همراه ضداستفراغ‌های دیگر جهت درمان استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی به کار می‌رود. **مکلیزین** یک داروی آنتی هیستامین H_1 باخواص آنتی‌کولینرژیک مختصر است که آرامبخشی کمتری نیز دارد. این دارو جهت پیشگیری از بیماری حرکت و درمان سرگیجه (vertigo) ناشی از اختلال عملکرد لابیرنت به کار می‌رود.

هیوسین (اسکوپولامین)، یک آنتاگونیست پروتوتیپی گیرنده موسکارینی است و یکی از بهترین داروها جهت پیشگیری از بیماری حرکت می‌باشد. با این وجود، دارای میزان بروز بالایی از اثرات آنتی‌کولینرژیک به هنگام تجویز خوراکی یا تزریقی است. این دارو به صورت برچسب پوستی بهتر تحمل می‌شود. برتری آن نسبت به دیمن‌هیدرینات اثبات نشده است.

بنزودیازپین‌ها

بنزودیازپین‌هایی از قبیل لورازپام یا دیازپام قبل از شروع شیمی-درمانی جهت کاهش استفراغ موردانتظار[1] و یا استفراغ ناشی از اضطراب به کار می‌روند. فارماکولوژی این داروها در فصل ۲۲ آورده شده است.

کانابینوئید

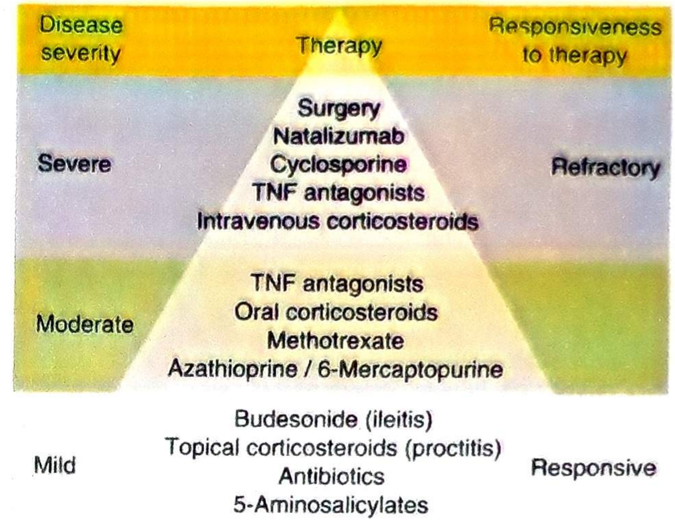
درونابینول که همان Δ^9- تتراهیدروکانابینول (THC) است، ماده شیمیایی اصلی مؤثر بر روان در ماری‌جوانا می‌باشد (فصل ۳۲). پس از مصرف خوراکی، این دارو تقریبا به طور کامل جذب می‌شود، اما متحمل متابولیسم عبور اول کبدی قابل ملاحظه‌ای می‌گردد. متابولیت‌های آن به طور آهسته در طی روزها تا هفته‌ها در مدفوع و ادرار دفع می‌گردند. همانند ماری‌جوانای خام، درونابینول نیز یک داروی مؤثر بر روان است که به صورت طبی به عنوان یک محرک اشتها و یک ضداستفراغ به کار می‌رود، اما مکانیسم این اثرات مشخص نشده است. به دلیل فراهم بودن داروهای مؤثرتر، درونابینول امروزه به طور معمول برای پیش‌گیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی استفاده نمی‌شود. درمان ترکیبی با فنوتیازین‌ها موجب هم‌افزایی فعالیت ضداستفراغ می‌شود و به نظر می‌رسد عوارض جانبی هر دو دارو را کاهش می‌دهد. درونابینول معمولاً با دوز ۵ mg/m^2 دقیقاً قبل از شیمی‌درمانی و هر ۴-۲ ساعت به هنگام نیاز تجویز می‌گردد. عوارض جانبی عبارتند از سرخوشی، دیس‌فوری، آرامبخشی، توهم، خشکی دهان و افزایش اشتها. این دارو مقادیری اثرات اتونوم دارد که ممکن است موجب تاکی‌کاردی، تورم ملتحمه و افت فشار وضعیتی گردد. درونابینول هیچ تداخل دارویی قابل ملاحظه‌ای ندارد، اما ممکن است اثرات بالینی سایر داروهای مؤثر بر روان را تقویت نماید.

نابیلون یک آنالوگ بسیار مشابه THC است که در سایر کشورها موجود بود و به تازگی جهت استفاده در آمریکا مورد تأیید قرار گرفته است.

■ داروهای مورد استفاده در درمان بیماری التهابی روده (IBD)

بیماری التهابی روده از دو اختلال متمایز تشکیل شده است: کولیت اولسراتیو و بیماری کرون. اتیولوژی و پاتوژنز این بیماری‌ها همچنان ناشناخته مانده است. به این علت، درمان فارماکولوژیک بیماری‌های التهابی روده اغلب شامل داروهایی است که به گروه-های درمانی متفاوتی تعلق دارند و مکانیسم‌های عمل ضدالتهابی متفاوت اما غیراختصاصی دارند. داروهای مورد استفاده در بیماری التهابی روده، براساس شدت بیماری، میزان پاسخ‌دهی، و سمیت دارویی انتخاب می‌شوند (شکل ۷-۶۲).

1. anticipatory vomiting



شکل ۷-۶۲. رویکرد هرمی درمان بیماری‌های التهابی روده. درمان مناسب براساس شدت بیماری و پاسخ‌دهی بیمار انتخاب می‌شود. داروهایی که در پایین هرم هستند، کارایی کمتری داشته، اما خطر عوارض جانبی خطرناک کم‌تری نیز دارند. یک دارو ممکن است به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروها به کار رود. افراد مبتلا به بیماری خفیف ممکن است با ۵- آمینوسالیسیلات (کولیت اولسراتیو یا کولیت کرون، کورتیکواستروئیدهای موضعی (کولیت اولسراتیو)، آنتی‌بیوتیک‌ها (کولیت کرون یا بیماری دور مقعدی کرون)، یا بودزونید (ایلئیت کرون) درمان شوند. افراد مبتلا به بیماری متوسط یا بیمارانی که به درمان اولیه برای بیماری خفیف پاسخ نمی‌دهند، ممکن است با یکی از شیوه‌های زیر درمان شوند: کورتیکواستروئیدهای خوراکی برای کمک به فرونشینی[1] بیماری؛ تعدیل‌کننده‌های ایمنی (آزاتیوپرین، مرکاپتوپورین، متوتروکسات) برای پیشبرد یا حفظ فرونشینی بیماری؛ با آنتی‌بادی‌های ضد TNF. افراد مبتلا به بیماری متوسط که به سایر درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند یا افراد مبتلا به بیماری شدید ممکن است به کورتیکواستروئیدهای داخل وریدی، آنتی‌بادی‌های ضد TNF یا جراحی نیاز داشته باشند. ناتالیزوماب برای آن گروه از افراد مبتلا به بیماری کرون شدید تجویز می‌شود که به تعدیل‌کننده‌های ایمنی و آنتاگونیست‌های TNF پاسخ نمی‌دهند. سیکلوسپورین عمدتاً در آن گروه از بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو شدید به کار می‌رود که به کورتیکواستروئیدهای داخل وریدی پاسخ نمی‌دهند.

آمینوسالیسیلاتها

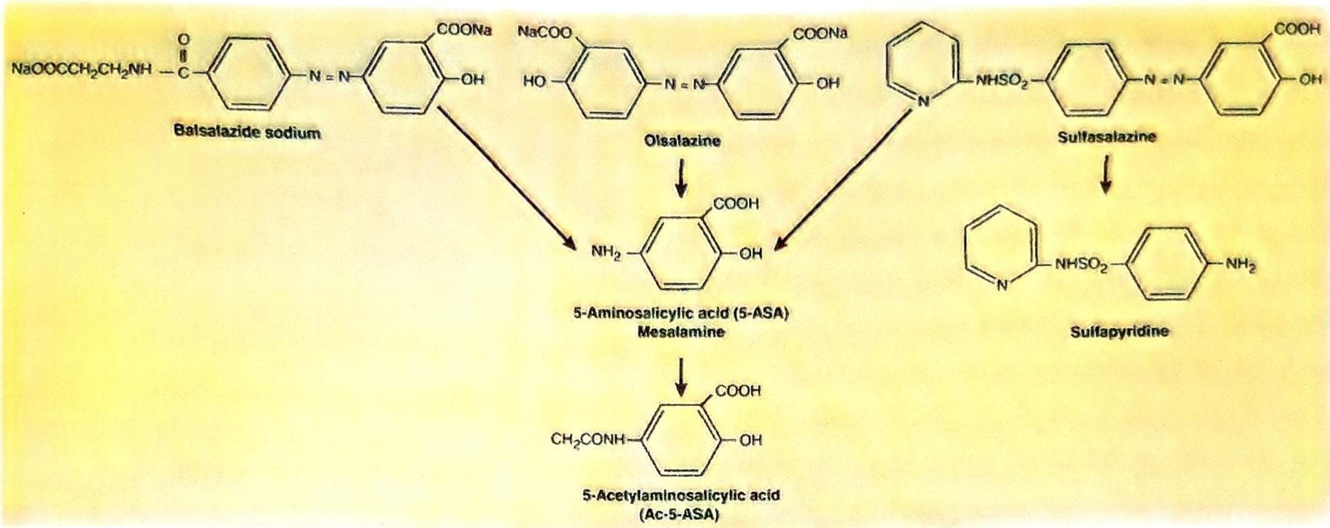
ساختمان شیمیایی و فرمولاسیونها

داروهایی که حاوی **۵ - آمینوسالیسیلیک اسید (5-ASA)** هستند، با موفقیت برای چندین دهه در درمان بیماری التهابی روده به کار رفته‌اند (شکل ۸-۶۲). 5-ASA فقط از طریق اضافه شدن یک گروه آمینو در موقعیت ۵ (متا) با اسید سالیسیلیک تفاوت می‌یابد. عقیده بر این است که آمینوسالیسیلاتها به صورت موضعی (و نه سیستمیک) در نواحی بیمار مخاط گوارشی عمل می‌کنند، تا ۸۰٪ از 5-ASA غیرفرموله و آبی از روده کوچک جذب می‌شود و به مقادیر قابل توجهی به دیستال روده کوچک یا کولون نمی‌رسد، جهت غلبه بر جذب سریع 5-ASA از قسمت پروگزیمال روده کوچک، فرمولاسیونهایی طراحی شده‌اند تا 5-ASA را به قسمت‌های مختلف دیستال روده کوچک یا کولون تحویل دهند. این داروها شامل سولفاسالازین، **اولسالازین**، **بالسالازید** و اشکال گوناگون **مسالامین** هستند.

۱. ترکیبات آزو- سولفاسالازین، بالسالازید و اولسالازین حاوی 5-ASA هستند که از طریق یک پیوند آزو (N=N) به یک ترکیب خنثی یا یک مولکول دیگر از 5-ASA اتصال یافته است (شکل ۸-۶۲). در سولفاسالازین، 5-ASA به سولفاپیریدین متصل است؛ در بالسالازید، 5-ASA به ۴- آمینوبنزویل- β- آلانین، و در اولسالازین دو مولکول 5-ASA که به یکدیگر اتصال دارند. ساختمان آزو به میزان قابل توجهی جذب داروی اصلی از رودهٔ کوچک را کاهش می‌دهد. باکتریهای حاضر در ایلئوم ترمینال و کولون، پیوند آزو را توسط یک آنزیم آزوردوکتاز می‌شکنند و 5-ASA فعال را آزاد می‌نمایند، در نتیجه، غلظت‌های بالایی از داروی فعال در ایلئوم ترمینال و کولون در دسترس قرار می‌گیرد.

۲. ترکیبات مسالامین- تعدادی از فرمولاسیون‌های تجاری طراحی شده‌اند که 5-ASA را به روش‌های گوناگون بسته‌بندی می‌کنند تا بتوان آن را در بخش‌های مختلف روده کوچک و بزرگ تحویل داد. این فرمولاسیون‌ها به صورت ژنریک تحت عنوان **مسالامین** شناخته می‌شوند. **Pentasa** یک فرمولاسیون مسالامین است که حاوی میکروگرانولهایی است که 5-ASA را در طی زمان در سراسر روده کوچک آزاد می‌نمایند (شکل ۹-۶۲). **Asacol** و **Apriso** حاوی 5-ASA محصور شده در یک رزین حساس به pH است که در pH =۶-۷ (pH ایلئوم دیستال و کولون پروگزیمال) حل می‌شود. **Lialda** نیز از یک رزین وابسته به pH که یک هسته چندماتریکسی را احاطه کرده، استفاده می‌کند. با حل شدن رزین حساس به pH در کولون، آب به آرامی در هسته هیدروفیل و لیپوفیل آن نفوذ می‌کند و باعث آزادسازی آهسته مسالامین در سرتاسر کولون می‌شود. همچنین می‌توان توسط فرمولاسیونهای تنقیه‌ای (**Rowasa**) یا شیافها (**Canasa**)

1. remission



شکل ۸-۶۲. ساختمان‌های شیمیایی و متابولیسم آمینوسالیسیلات‌ها. ترکیبات آزو (بالسالازید، اولسالازین، سولفاسالازین) توسط آزوردوکتاز باکتریایی به ۵- آمینوسالسیلیک اسید (مسالامین) که مشتق درمانی فعال است تبدیل می‌شوند.

5-ASA را با غلظت‌های بالایی به رکتوم و کولون سیگموئید رساند.

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

اگرچه 5-ASA غیر فرموله به آسانی از روده کوچک جذب می‌شود، جذب 5-ASA از کولون فوق‌العاده آهسته است. در مقابل، تقریباً ۳۰-۲۰٪ از 5-ASA موجود در فرمولاسیون‌های فعلی مسالامین خوراکی به صورت سیستمیک در روده کوچک جذب می‌گردد. 5-ASA جذب شده در اپی‌تلیوم روده و کبد متحمل N- استیلاسیون شده و به متابولیتی تبدیل می‌شود که دارای فعالیت قابل توجه ضدالتهابی نیست. متابولیت استیله شده توسط کلیه‌ها دفع می‌گردد.

از ترکیبات آزو، ۱۰٪ از سولفاسالازین و کمتر از ۱٪ از بالسالازید به صورت ترکیبات خالص[1] جذب می‌شوند. پس از شکسته شدن سولفاسالازین توسط آزوردوکتاز، بیش از ۸۵٪ از سولفاپیریدین (مولکول ناقل) به صورت سیستمیک از کولون جذب می‌گردد. سولفاپیریدین متحمل متابولیسم کبدی (شامل استیلاسیون) و سپس دفع کلیوی می‌گردد. در مقابل، پس از شکسته شدن بالسالازید توسط آزوردوکتاز، بیش از ۷۰٪ از پپتید ناقل آن به صورت دست‌نخورده در مدفوع ظاهر می‌شود و فقط مقادیر اندکی از جذب سیستمیک روی می‌دهد.

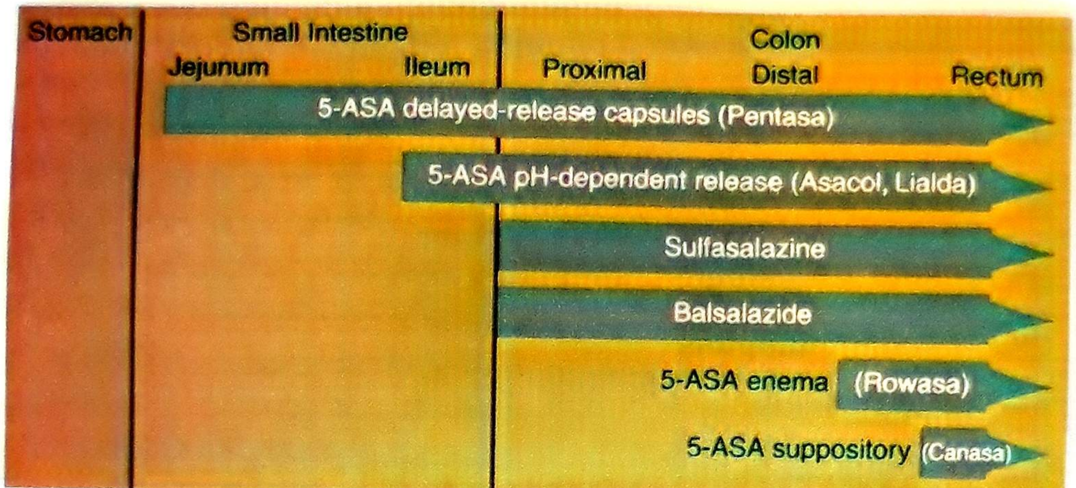
مکانیسم اثر 5-ASA مشخص نیست. اثر عمده سالیسیلات و سایر NSAIDها ناشی از بلوک سنتز پروستاگلاندین از طریق مهار سیکلواکسیژناز است. با این حال، آمینوسالیسیلاتها بر روی تولید پروستاگلاندین اثرات متغیری دارند. عقیده بر این است که 5-ASA واسطه‌های التهابی مشتق از هر دو مسیر سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز را تعدیل می‌کند. دیگر مکانیسم‌های بالقوه اثر داروهای 5-ASA مربوط به توانایی آنها در تداخل با تولید سیتوکاین‌های التهابی است. 5-ASA فعالیت فاکتور هسته‌ای κB (NF-κB) که یک فاکتور نسخه‌برداری مهم جهت سیتوکاین‌های پیش‌التهابی است را مهار می‌کند. همچنین 5-ASA ممکن است عملکردهای سلولی سلول‌های کشنده ذاتی، لنفوسیتهای مخاطی و ماکروفاژها را مهار نماید و ممکن است متابولیت‌های واکنش‌دهنده اکسیژن را از دور خارج کند.

مصارف بالینی

داروهای 5-ASA موجب القا و حفظ فرونشینی کولیت اولسراتیو می‌شوند و به عنوان داروهای خط اول جهت درمان کولیت اولسراتیو فعال خفیف تا متوسط در نظر گرفته می‌شوند. تأثیرگذاری آنها در بیماری کرون به خوبی اثبات نشده است، اگرچه بسیاری از پزشکان از داروهای 5-ASA به عنوان خط اول درمان بیماری کرون خفیف تا متوسط درگیرکننده کولون یا ایلئوم دیستال استفاده می‌کنند.

تأثیرگذاری درمان 5-ASA تاحدودی به دستیابی به غلظت‌های بالای دارو در محل بیماری فعال بستگی دارد. بنابراین، شیافها یا تنقیه‌های 5-ASA در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو یا بیماری کرون محدود به رکتوم (پروکتیت) یا کولون دیستال (پروکتوسیگموئیدیت) سودمند هستند. در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو یا کولیت کرون که به پروگزیمال کولون گسترش دارد، هم ترکیبات آزو و هم فرمولاسیونهای مسالامین سودمند هستند. جهت درمان بیماری کرون درگیر کننده رودهٔ کوچک، ترکیبات

1. native compoands



شکل ۹-۶۲. محل‌های آزادسازی 5-ASA از فرمولاسیون‌های مختلف در روده‌های باریک و بزرگ.

مسالامین که 5-ASA را در رودهٔ کوچک آزاد می‌کنند از لحاظ نظری نسبت به ترکیبات آزو مزیت دارند.

عوارض ناخواسته

سولفاسالازین دارای میزان بروز بالایی از عوارض جانبی است که اغلب آنها به اثرات سیستمیک مولکول سولفاپیریدین قابل انتساب هستند. افرادی که سولفاپیریدین را به آهستگی استیله می‌کنند نسبت به استیله‌کنندگان سریع دارای عوارض جانبی شایعتر و شدیدتری هستند. تا ۴۰٪ از بیماران نمی‌توانند دوزهای درمانی سولفاسالازین را تحمل نمایند. شایعترین مشکلات، وابسته به دوز هستند و عبارتند از تهوع، ناراحتی گوارشی، سردرد، درد مفاصل، درد عضلانی، سرکوب مغز استخوان و بی‌حالی[1]. حساسیت بیش از حد[2] به سولفاپیریدین (یا به طور نادر به 5-ASA) موجب تب، درماتیت اکسفولیاتیو، پانکراتیت، پنومونیت، آنمی همولیتیک، پریکاردیت یا هپاتیت می‌شود. سولفاسالازین با اولیگواسپرمی نیز همراه بوده است که با قطع دارو برگشت می‌نماید. سولفاسالازین جذب و فرآوری فولات را مختل می‌کند و بنابراین رژیم مکمل غذایی با ۱ mg/d اسید فولیک توصیه می‌شود.

برخلاف سولفاسالازین، فرمولاسیونهای دیگر آمینوسالیسیلات به خوبی تحمل می‌شوند. در اغلب کارآزمایی‌های بالینی، میزان شیوع وقایع ناخواسته دارویی مشابه با بیماران درمان شده با دارونما بوده است. به دلایل نامشخص، اولسالازین ممکن است در ۱۰٪ بیماران موجب یک اسهال ترشحی گردد که نباید با IBD فعال اشتباه شود. واکنش‌های نادر حساسیت بیش از حد با تمام آمینوسالیسیلاتها روی می‌دهند، اما شیوع آنها بسیار کمتر از شیوع با سولفاسالازین است. مطالعات دقیق، تغییرات خفیف نشان‌دهنده آسیب توبولی کلیوی را در بیمارانی به ثبت رسانده‌اند که دوزهای بالای آمینوسالیسیلاتها را دریافت می‌کنند. موارد نادری از نفریت بینابینی، بخصوص با دوزهای بالای فرمولاسیونهای مسالامین گزارش شده‌اند. این امر ممکن است به سطوح بالاتر سرمی 5-ASA که با این داروها حاصل می‌گردد نسبت داده شود. سولفاسالازین و آمینوسالیسیلاتهای دیگر به ندرت موجب بدتر شدن کولیت می‌شوند که ممکن است به اشتباه به عنوان کولیت مقاوم تفسیر گردد.

گلوکوکورتیکوئیدها

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

در کار طب گوارش، **پردنیزون و پردنیزولون** شایعترین گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی مورد استفاده هستند. این داروها طول فعالیت بیولوژیک متوسطی دارند که تجویز یک بار در روز آنها را امکان‌پذیر می‌سازد.

تنقیه، کف یا شیافهای هیدروکورتیزون جهت به حداکثر رساندن اثرات بافتی کولونی و به حداقل رساندن جذب سیستمیک از طریق درمان موضعی بیماری فعال التهابی روده در رکتوم و کولون سیگموئید به کار برده می‌شوند. جذب هیدروکورتیزون با تجویز مقعدی کاهش می‌یابد، اگرچه باز هم ۳۰-۱۵٪ از دوز تجویز شده جذب می‌گردد.

بودزونید یک آنالوگ صناعی قوی پردنیزولون است که میل ترکیبی بالایی برای گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی دارد، اما متحمل متابولیسم سریع عبور اول کبدی (تا حدودی از طریق CYP3A4)

1. malaise
2. hypersensitivity

قرار می‌گیرد که باعث می‌شود فراهمی‌زیستی خوراکی کمی داشته باشد. دو فرمولاسیون با آزادسازی تأخیری بودزونید هستند که تحت کنترل pH قرار دارند. این ترکیبات دارو را در دیستال ایلئوم و کولون (Entocort۵/۵ < pH) یا در کولون (pH > ۷، Uceris) که همان‌جا نیز جذب می‌شود، آزاد می‌کنند. فراهمی‌زیستی کپسولهای بودزونید با آزادسازی کنترل شده تقریبا ۱۰٪ است

همانند بافتهای دیگر، گلوکوکورتیکوئیدها تولید سیتوکین‌های التهابی (TNF − α، IL − I) و کموکین‌ها (IL−۸) را مهار می‌کنند؛ بیان مولکول‌های اتصالی سلول‌های التهابی را کاهش می‌دهند؛ و رونویسی ژن نیتریک اکسید سنتاز، فسفولیپاز A_2، سیکلواکسیژناز −۲ و $NF_{-K}B$ را مهار می‌کنند.

مصارف بالینی

گلوکوکورتیکوئیدها به طور شایعی در درمان بیماران مبتلا به بیماری فعال التهابی روده متوسط تا شدید به کار می‌روند. بیماری فعال معمولاً با دوز خوراکی ابتدایی ۶۰ − ۴۰ mg/d از پردنیزون یا پردنیزولون درمان می‌شود. نشان داده نشده که دوزهای بالاتر مؤثرتر باشند، اما عوارض ناخواسته بیشتری دارند. هنگامی که بیمار به درمان ابتدایی پاسخ داد (معمولاً ظرف ۲−۱ هفته)، دوز دارو بتدریج کم می‌شود تا عوارض ناخواسته به حداقل رسانده شود. در بیماران به شدت بدحال، این داروها معمولاً به صورت وریدی تجویز می‌گردند.

جهت درمان بیماری التهابی روده درگیرکننده رکتوم یا کولون سیگموئید، تجویز مقعدی گلوکوکورتیکوئیدها به علت جذب سیستمیک کمتر ترجیح داده می‌شود.

فرمولاسیون‌های بودزونید خوراکی با آزادسازی کنترل شده (۹ mg/d) که بالاتر شرح داده شد، در درمان بیماری کرون خفیف تا متوسط درگیرکننده ایلئوم و کولون پروگزیمال (Entocort) و کولیت اولسراتیو (Uceris) به کار برده می‌شود. به نظر می‌رسد که این داروها در دستیابی به فرونشینی بالینی اندکی کمتر از پردنیزولون مؤثرند، اما عوارض ناخواسته سیستمیک آن‌ها بسیار کمتر است.

کورتیکواستروئیدها در حفظ فرونشینی بیماری مفید نیستند. داروهای دیگری از قبیل آمینوسالیسیلاتها یا داروهای سرکوب‌کننده ایمنی باید به این منظور استفاده شوند.

عوارض ناخواسته

فرمولاسیون‌های خوراکی بودزونید با آزادسازی کنترل‌شده، به شدت توسط CYP3A4 کبدی متابولیزه می‌شوند. مهارکننده‌های قوی CYP3A4 می‌توانند سطح پلاسمایی بودزونید را چندین برابر کرده و احتمال عوارض ناخواسته را بالا ببرند. عوارض ناخواسته‌ی عمومی گلوکوکورتیکوئیدها در فصل ۳۹ مرور شده‌اند.

آنالوگهای پورین: آزاتیوپرین و ۶− مرکاپتوپورین

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

آزاتیوپرین و ۶− مرکاپتوپورین (6-MP)، آنتی‌متابولیتهای پورینی هستند که خواص سرکوب‌کننده ایمنی دارند فصل‌های ۵۴ و ۵۵).

فراهمی‌زیستی آزاتیوپرین (۸۰ ٪) بیش از ۶− مرکاپتوپورین (۵۰٪) است. پس از جذب، یک فرایند غیرآنزیمی، آزاتیوپرین را به ۶− مرکاپتوپورین تبدیل می‌کند. در مرحله بعد، دو مسیر در بیوترنسفورماسیون پیچیده ۶− مرکاپتوپورین مؤثر هستند: آنزیم‌های کاتابولیک رقیب (گزانتین اکسیداز و تیوپورین متیل ترانسفراز) که متابولیت‌های غیرفعال تولید می‌کنند، و مسیرهای آنابولیک که نوکلئوتیدهای تیوگوانین فعال تولید می‌کنند. آزاتیوپرین و ۶− مرکاپتوپورین دارای نیمه‌عمر سرمی کمتر از ۲ ساعت هستند. با این حال، متابولیتهای فعال آنها (نوکلئوتیدهای ۶− تیوگوانین) در سلول‌ها تغلیظ می‌شوند و موجب نیمه‌عمر طولانی در حد چند روز می‌شوند. کینتیک طولانی نوکلئوتید ۶− تیوگوانین موجب تأخیری با زمان متوسط ۱۷ هفته قبل از شروع فواید درمانی آزاتیوپرین یا مرکاپتوپورین خوراکی در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده می‌شود.

مصارف بالینی

آزاتیوپرین و مرکاپتوپورین در القا و حفظ فرونشینی کولیت اولسراتیو و بیماری کرون داروهای مهمی هستند. اگر چه دوز بهینه مشخص نیست، اکثر بیمارانی که فعالیت طبیعی TPMT (تیوپورین−S−متیل‌ترانسفراز) دارند (در ادامه)، ۱/۵mg/kg/d−۱ در روز ۶− مرکاپتوپورین یا ۲/۵mg/kg/d−۲ در روز آزاتیوپرین دریافت می‌کنند. پس از ۶−۳ ماه درمان، ۶۰−۵۰٪ از بیماران مبتلا به بیماری فعال به فرونشینی دست می‌یابند. این داروها به حفظ فرونشینی در ۸۰٪ بیماران کمک می‌کنند. از میان بیمارانی که جهت کنترل بیماری فعال به درمان درازمدت با گلوکوکورتیکوئیدها وابسته‌اند، آنالوگهای پورین در اکثر موارد کاهش دوز یا حذف استروئیدها را امکان‌پذیر می‌سازند.

عوارض ناخواسته

سمیتهای وابسته به دوز آزاتیوپرین یا ۶− مرکاپتوپورین عبارتند از تهوع، استفراغ، سرکوب مغز استخوان (که منجر به لکوپنی، ماکروسیتوز، آنمی یا ترومبوسیتوپنی می‌گردد)، و سمیت کبدی.

پایش آزمایشگاهی روتین با شمارش کامل سلول‌های خونی و تست‌های عملکرد کبدی در همه‌ی بیماران لازم است. لکوپنی یا افزایش در آزمایشات شیمی کبدی معمولاً به کاهش دوز دارو پاسخ می‌دهند. لکوپنی شدید می‌تواند زمینه‌ساز عفونت‌های فرصت‌طلب باشد؛ لکوپنی ممکن است به درمان با فاکتور تحریک‌کننده گرانولوسیتی پاسخ دهد. کاتابولیسم ۶- مرکاپتوپورین توسط TPMT در ۱۱٪ از جمعیت اندک است و در ۰/۳ ٪ جمعیت وجود ندارد که در نتیجه، تولید متابولیت های ۶- تیوگوانین فعال و خطر سرکوب مغز استخوان افزایش می‌یابد. سطح TPMT را پیش از آغاز درمان می‌توان اندازه‌گیری نمود. این داروها را در بیماران فاقد فعالیت TPMT نباید تجویز کرد و در بیمارانی که فعالیت آنزیمی متوسط دارند، با دوز کم باید آغاز کرد. واکنش‌های افزایش حساسیت به آزاتیوپرین یا ۶- مرکاپتوپورین در ۵٪ از بیماران روی می‌دهند. این واکنش‌ها شامل تب، راش، پانکراتیت، اسهال و هپاتیت هستند.

همان‌طور که در گیرندگان پیوندی که تحت درمان درازمدت با آزاتیوپرین یا ۶- مرکاپتوپورین قرار می‌گیرند، افزایش خطر لنفوم وجود دارد، در میان بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده نیز این خطر افزایش می یابد. که در برخی موارد بنظر می‌رسد با عفونت ویروس ابشتین‌بار (EBV) مرتبط باشد. این داروها با افزایش خطر ابتلا به سرطان پوست غیرملانومایی نیز همراهی دارند. این داروها از جفت عبور می‌کنند. با این وجود، گزارشات زیادی از حاملگی‌های موفق در زنانی که از این داروها استفاده کرده‌اند وجود دارد و خطر تراتوژنیسیته ظاهراً اندک است.

تداخلات دارویی

آلوپورینول به میزان قابل توجهی کاتابولیسم گزانتین اکسیدازی آنالوگهای پورین را کاهش می‌دهد و به طور بالقوه موجب افزایش نوکلئوتیدهای ۶- تیوگوانین فعال و لکوپنی شدید می‌گردد. در بیمارانی که ۶- مرکاپتوپورین یا آزاتیوپرین دریافت می‌کنند نباید آلوپورینول تجویز شود مگر تحت مراقبت‌های ویژه.

متوتروکسات

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

متوتروکسات یک آنتی‌متابولیت دیگر است که در تعدادی از بیماری‌های التهابی مزمن شامل بیماری کرون و آرتریت روماتوئید (فصل ۳۶) و در سرطان (فصل ۵۴) دارای اثرات مفیدی است. متوتروکسات ممکن است به صورت خوراکی یا زیرجلدی و عضلانی تجویز گردد. فراهمی‌زیستی خوراکی گزارش شده در دوزهای مورد استفاده در بیماری‌های التهابی مزمن ۵۰ تا ۹۰ درصد است. متوتروکسات عضلانی و زیرجلدی فراهمی زیستی تقریباً کامل نشان می‌دهند.

مکانیسم اثر اصلی دارو مهار دی‌هیدروفولات ردوکتاز است که آنزیم مهمی در تولید تیمیدین و پورین‌ها می‌باشد. در دوزهای بالای مورد استفاده جهت شیمی‌درمانی، متوتروکسات پرولیفراسیون سلولی را مهار می‌نماید. با این وجود، در دوزهای پایین مورد استفاده در درمان بیماری التهابی روده (۲۵-۱۲ mg/wk) اثرات ضدتکثیری دارو ممکن است مشهود نباشند. متوتروکسات ممکن است با اثرات ضدالتهابی اینترلوکین - ۱ تداخل نماید. همچنین ممکن است افزایش آزادسازی آدنوزین را تحریک نماید که یک اوتا کوئید ضد التهاب درونزاد است. متوتروکسات ممکن است آپوپتوز و مرگ لنفوسیتهای T فعال‌شده را نیز تحریک کند.

مصارف بالینی

متوتروکسات جهت القا و حفظ فرونشینی در بیماران مبتلا به بیماری کرون به کار می‌رود. تأثیرگذاری آن در کولیت اولسراتیو مشخص نیست، جهت القای فرونشینی، بیماران با ۲۵ mg -۱۵ از متوتروکسات یک بار در هفته از طریق تزریق زیرجلدی درمان می‌شوند. چنانچه یک پاسخ رضایت‌بخش ظرف ۱۲-۸ هفته حاصل شد، دوز به ۱۵mg/wk کاهش می‌یابد.

عوارض ناخواسته

متوتروکسات در دوزهای بالاتر ممکن است باعث سرکوب مغز استخوان، آنمی مگالوبلاستیک، طاسی و التهاب مخاطی[1] شود. این وقایع با دوزهای مورد استفاده در درمان بیماری التهابی روده، ناشایع هستند، اما در صورت بروز مستلزم کاهش دوز هستند. مکمل فولات بدون مختل کردن اثر ضدالتهابی خطر این وقایع را کاهش می‌دهد.

در بیماران مبتلا به پسوریازیس درمان شده با متوتروکسات، آسیب کبدی شایع است. با این حال، در میان بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده و آرتریت روماتوئید، این خطر به میزان قابل ملاحظه‌ای کمتر است. نارسایی کلیوی ممکن است خطر تجمع کبدی و سمیت را افزایش دهد.

درمان ضد TNF

فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

اختلال در تنظیم پاسخ سلول‌های T کمک‌کننده نوع ۱ (T_H1) و سلول‌های T تنظیم‌کننده (Treg) در بیماری التهابی روده (به ویژه

1. mucositis

بیماری کرون) وجود دارد. یکی از سیتوکین‌های التهابی اصلی در بیماری التهابی روده، TNF است. TNF را دستگاه ایمنی ذاتی (مانند سلول‌های دندریتی، ماکروفاژها)، دستگاه ایمنی اکتسابی (به ویژه سلول‌های T_H1)، و سلول های غیر ایمنی (فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضله صاف) تولید می‌کنند. TNF به دو شکل فعال بیولوژیک وجود دارد: TNF محلول و TNF متصل به غشا. فعالیت بیولوژیک TNF محلول و متصل به غشا، با واسطه اتصال به گیرنده‌های TNF (TNFR) است که بر روی برخی سلول‌ها (به ویژه سلول‌های T_H1، سلول‌های ایمنی ذاتی و فیبروبلاست‌ها) قرار دارند. اتصال TNF به TNFR ابتدا اجزایی نظیر $NF_{-\kappa}B$ را فعال می‌کند که نسخه‌برداری، رشد و گسترش را تحریک می‌کنند. اثرات بیولوژیک ناشی از فعال شدن TNFR عبارتند از آزاد شدن سیتوکین‌های پیش‌التهابی از ماکروفاژها، فعال شدن و تکثیر سلول‌های T، تولید کلاژن توسط فیبروبلاست‌ها، افزایش تولید مولکول‌های چسبندگی آندوتلیال (که مسؤول مهاجرت لکوسیت‌ها هستند) و تحریک واکنشگرهای مرحله حاد[1] کبدی. فعال شدن TNFR در مرحله بعد ممکن است به آپوپتوز سلول‌های فعال شده بینجامد.

چهار آنتی‌بادی تک دودمانی ضد TNF انسانی برای درمان بیماری التهابی روده مجوز گرفته‌اند: اینفلیکسیماب آدالیموماب، گولیموماب و سرتولیزوماب (جدول ۳-۶۲). گولیموماب، اینفلیکسیماب و آدالیموماب از آنتی‌بادی‌های زیرگروه IgG_1 هستند. سرتولیزوماب (یک آنتی‌بادی نوترکیب) حاوی یک قطعه Fab است که با پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) کونژوگه شده، اما بخش Fc ندارد. بخش Fab در اینفلیکسیماب آنتی‌بادی کایمریک موش- انسان است، اما آدالیموماب، سرتولیزوماب و گولیموماب کاملاً انسانی هستند. اینفلیکسیماب از راه انفوزیون داخل وریدی تجویز می‌شود. در دوزهای درمانی mg/kg ۱۰-۵، نیمه‌عمر اینفلیکسیماب در حدود ۸ تا ۱۰ روز است که در نتیجه، آنتی‌بادی در عرض ۸ تا ۱۲ هفته از پلاسما پاک می‌شود گولیموماب، آدالیموماب و سرتولیزوماب از راه زیرجلدی تجویز می‌شوند و نیمه‌عمر هر یک در حدود ۲ هفته است.

هر چهار دارو به TNF محلول و متصل به غشا با میل ترکیبی زیاد متصل می‌شوند و از اتصال این سیتوکین به گیرنده‌اش پیشگیری می‌کنند. به علاوه، اتصال هر سه آنتی‌بادی به TNF متصل به غشا موجب پیام‌رسانی معکوس می‌شود که آزادسازی سیتوکین را سرکوب می‌کند. وقتی اینفلیکسیماب، گولیموماب، یا آدالیموماب به TNF متصل به غشا متصل می‌شود، بخش Fc ناحیه IgG_1 انسانی باعث تسریع در آپوپتوز با واسطه آنتی‌بادی، فعال‌شدن کمپلمان و سمیت سلولی ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T فعال‌شده می‌شود. سرتولیزوماب که فاقد یک بخش Fc است، چنین ویژگی‌هایی ندارد.

مصارف بالینی

اینفلیکسیماب، آدالیموماب و سرتولیزوماب برای درمان کوتاه‌مدت و درازمدت افراد مبتلا به بیماری کرون متوسط تا شدید که به درمان‌های متعارف پاسخ کافی نداده‌اند، به کار می‌روند. به علاوه، اینفلیکسیماب، آدالیموماب و گولیموماب برای درمان کوتاه‌مدت و درازمدت کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید مجوز گرفته‌اند. در درمان القایی، این داروهای تأیید شده باعث بهبود علامتی در ۶۰٪ و فرونشینی بیماری در ۳۰٪ افراد مبتلا به بیماری کرون متوسط تا شدید می‌شوند. (از جمله بیمارانی که وابسته به گلوکوکورتیکوئیدها بوده‌اند یا آنها که به 6-MP یا متوتروکسات پاسخ نداده‌اند). زمان میانه تا ظهور پاسخ بالینی ۲ هفته است. درمان القایی به قرار زیر انجام می‌شود: اینفلیکسیماب 5mg/kg از راه انفوزیون داخل وریدی در هفته‌های صفر، ۲ و ۶؛ آدالیموماب در ابتدا ۱۶۰mg (در دوزهای منقسم) و پس از ۲ هفته ۸۰mg از راه تزریق زیرجلدی؛ و سرتولیزوماب ۴۰۰mg از راه تزریق زیرجلدی در هفته‌های ۰ و ۲ و ۴. بیمارانی که به این درمان پاسخ می‌دهند می‌توانند تحت درمان نگه‌دارنده‌ی طولانی‌مدت به شرح زیر قرار گیرند: اینفلیکسیماب 5mg/kg به صورت تزریق وریدی هر ۸ هفته؛ آدالیموماب ۴۰ میلی‌گرم به صورت تزریق زیرجلدی هر ۲ هفته؛ سرتولیزوماب ۴۰۰ میلی‌گرم به صورت تزریق زیرجلدی هر ۴ هفته. در پی درمان برنامه‌ریزی شده‌ی منظم و درازمدت، پاسخ بالینی در بیش از ۶۰٪ بیماران و فرونشینی بیماری در ۴۰٪ بیماران حفظ خواهد شد. با این‌حال، یک سوم بیماران در نهایت (علی‌رغم دوزهای بالاتر یا تزریقات بیشتر) پاسخ به درمان را از دست می‌دهند. از دست دادن پاسخ در بسیاری از بیماران می‌تواند ناشی از تشکیل آنتی‌بادی‌های ضدآنتی‌بادی TNF یا مکانیسم‌های دیگر باشد.

اینفلیکسیماب برای درمان آن گروه از بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید پذیرفته شده که به مسالامین یا کورتیکواستروییدها پاسخ کافی نمی‌دهند. بعد از درمان القایی با دوز mg ۱۰-۵ در هفته در فواصل صفر، ۲ و ۶ هفته، ۷۰ درصد بیماران پاسخ بالینی را نشان می‌دهند و در ⅓ موارد فرونشینی بالینی رخ می‌دهد. انفوزیون‌های نگهدارنده هر ۸ هفته یکبار، در حدود نیمی از بیماران پاسخ بالینی را ادامه می‌دهد. آدالیموماب و گولیموماب نیز برای درمان کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید تأیید شده‌اند اما به نظر می‌رسد نسبت به اینفلیکسیماب وریدی اثر کمتری دارند. بعد از درمان القایی، کمتر از ۵۵٪ بیماران پاسخ بالینی داشته و کمتر از ۲۰٪ فرونشینی می‌کنند. علت این‌که چرا فرمولاسیون‌های ضد

1. acute phase reactant

جدول ۳-۶۲. آنتی‌بادی‌های ضد TNF که در بیماری التهابی روده به کار می‌روند

	اینفلیکسیماب	آدالیموماب	سرتولیزوماب	گولیموماب
کلاس	آنتی‌بادی تک‌دودمانی	آنتی‌بادی تک‌دودمانی	آنتی‌بادی تک‌دودمانی	آنتی‌بادی تک‌دودمانی
درصد انسانی	۷۵ درصد	۱۰۰ درصد	۹۵ درصد	۱۰۰ درصد
ساختمان	IgG_1	IgG_1	قطعه Fab متصل به PEG (فاقد قسمت Fc)	IgG_1
راه تجویز	داخل وریدی	زیرجلدی	زیرجلدی	زیرجلدی
نیمه‌عمر	۸ تا ۱۰ روز	۱۰ تا ۲۰ روز	۱۴ روز	۱۴ روز
TNF محلول را خنثی می‌کند.	آری	آری	آری	آری
TNF متصل به غشا را خنثی می‌کند.	آری	آری	آری	آری
آپوپتوز سلول‌های ارائه‌دهنده TNF متصل به غشا را القا می‌کند.	آری	آری	خیر	آری
سمیت سلولی با واسطه کمپلمان سلول‌های ارائه-دهنده TNF متصل به غشا	آری	آری	خیر	آری
دوز القایی	۵ mg/kg در هفته‌های صفر، ۲ و ۶	۱۶۰mg، ۸۰mg و ۴۰mg در هفته‌های صفر، ۲ و ۴	۴۰۰mg در هفته‌های صفر، ۲ و ۴	۲۰۰mg و ۱۰۰mg در هفته‌های صفر و ۲
دوز نگهدارنده	۵ mg/kg هر هشت هفته	۴۰mg هر دو هفته	۴۰۰mg هر چهار هفته	۱۰۰mg هر ۴ هفته

TNF زیرجلدی اثر کمتری نسبت به اینفلیکسیماب وریدی دارند معلوم نشده است.

عوارض ناخواسته

عوارض ناخواسته شدید در حداکثر ۶٪ بیماران تحت درمان با آنتی TNF روی می‌دهند. مهم‌ترین عارضه ناخواسته این داروها، عفونت ناشی از مهار پاسخ التهابی T_H1 است. این فرآیند ممکن است به عفونت‌های شدید نظیر سپسیس باکتریایی، سل، عفونت‌های قارچی مهاجم، فعال شدن مجدد هپاتیت B، لیستریوز، و سایر عفونت‌های فرصت‌طلب بینجامد. فعال شدن مجدد سل نهفته (و انتشار آن) رخ داده است. قبل از تجویز داروی ضد TNF، تمام بیماران باید تست‌های توبرکولین پوستی با روش‌های سنجش آزادسازی اینترفرون گاما را انجام دهند. اگر نتیجه تست مثبت باشد، قبل از شروع درمان با داروهای ضد TNF درمان پیشگیرانهٔ سل لازم است. عفونت‌های شایعتر اما کم خطرتر عبارتند از عفونت‌های دستگاه تنفس فوقانی (سینوزیت، برونشیت، پنومونی) و سلولیت. خطر عفونت‌های شدید در بیمارانی که همزمان کورتیکواستروئید دریافت می‌کنند، به شدت افزایش می‌یابد.

آنتی‌بادی‌های ضدآنتی‌بادی[1] (ATA) ممکن است در پی تجویز هر یک از چهار دارو تشکیل شوند. ATA ممکن است پاسخ بالینی را تضعیف یا محو کند و احتمال واکنش‌های حاد یا تأخیری ناشی از تزریق یا انفوزیون را افزایش دهد. احتمال تشکیل آنتی-بادی در پی تجویز آنتی TNF به صورت اپیزودیک، بسیار بیشتر از تزریق منظم است. در بیمارانی که درمان نگهدارنده درازمدت را دریافت می‌کنند، میزان شیوع ATA بر اثر اینفلیکسیماب ۱۰٪، سرتولیزوماب ۸ ٪ و آدالیموماب یا گولیموماب ۳٪ است. همچنین احتمال تشکیل آنتی‌بادی در بیمارانی که همزمان داروهای تعدیل-کننده ایمنی (6-MP یا متوتروکسات) دریافت می‌کنند، کاهش می-یابد. درمان همزمان با داروهای ضد TNF و تعدیل‌کننده ایمنی، ممکن است خطر لنفوم را افزایش دهد.

1. Antibodies to the antibody

واکنش‌های حاد انفوزیون وریدی در ۱۰ درصد بیمارانی که اینفلیکسیماب را به این شیوه دریافت می‌کنند، روی می‌دهند، امّا قطع انفوزیون به دلیل واکنش‌های شدید در کمتر از ۲ درصد موارد لازم است. واکنش‌های انفوزیون در نوبت دوم یا نوبت‌های بعدی، از نوبت اول انفوزیون شایعتر هستند. واکنش‌های خفیف زودرس عبارتند از تب، سردرد، سرگیجه، کهیر، یا علایم قلبی- ریوی خفیف (شامل درد قفسه سینه، تنگی نفس، و ناپایداری همودینامیک). واکنش به انفوزیون‌های بعدی را با تجویز پیشگیرانه استامینوفن، دیفن‌هیدرامین یا کورتیکواستروئیدها می‌توان کاهش داد. واکنش‌های حاد و شدید شامل افت شدید فشارخون، تنگی نفس، اسپاسم عضلات، و درد قفسه‌سینه ممکن است به تجویز اکسیژن، اپی‌نفرین و کورتیکواستروییدها نیاز داشته باشد.

یک واکنش تأخیری شبه بیماری سرم ممکن است ۱ تا ۲ هفته بعد از درمان ضد TNF در ۱٪ بیماران روی دهد. این واکنش‌ها شامل درد عضلانی، درد مفصلی، سفتی فک، تب، بثورات، کهیر و ادم هستند و معمولاً به قطع آن دارو نیاز دارند. آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای و ضد DNA دو رشته ای در درصد کمی از بیماران تشکیل می‌شوند. ظهور سندرم شبه لوپوس نادر است و پس از قطع دارو برطرف می‌شود.

عوارض جانبی شدید اما نادر داروهای ضد TNF عبارتند از واکنش‌های کبدی شدید (که به نارسایی حاد کبدی می‌انجامند)، اختلالات میلین‌زدا، واکنش‌های خونی و تشدید یا ظهور نارسایی احتقانی قلب در افراد مبتلا به بیماری قلبی زمینه‌ای. داروهای ضد TNF ممکن است باعث انواعی از راش‌های متنوع پسوریاتیک پوستی شوند که معمولاً بعد از قطع دارو برطرف می شوند.

به نظر می‌رسد که احتمال لنفوم در افراد مبتلا به بیماری التهابی روده درمان نشده افزایش می‌یابد. داروهای ضد TNF ممکن است خطر لنفوم را در این جمعیت افزایش دهند، هرچند خطر نسبی روشن نیست. افزایش احتمال لنفوم سلول T کبدی- طحالی (یک عارضه نادر اما معمولاً مهلک) در اطفال و جوانانی گزارش شده که اکثر قریب به اتفاق آنها تحت درمان ترکیبی با تعدیل‌کننده‌های ایمنی داروهای ضد TNF، یا کورتیکواستروئیدها بوده‌اند. داروهای ضد TNF ممکن است با افزایش خطر سرطان پوست غیرملانومایی نیز مرتبط باشند.

درمان ضد اینتگرین

اینتگرین‌ها خانواده‌ای از مولکول‌های چسبندگی در سطح لکوسیت‌ها هستند که ممکن است با گروه دیگری از مولکول‌های چسبندگی در سطح آندوتلیوم عروق (موسوم به سلکتین‌ها) واکنش دهند و موجب چسبیدن لکوسیت‌های خونی در گردش به آندوتلیوم عروق و متعاقباً نفوذ آنها از خلال دیواره عروق به داخل بافت‌ها شوند. اینتگرین‌ها از هترودیمرهایی تشکیل شده‌اند که حاوی دو زیر واحد آلفا و بتا هستند. دو آنتی‌بادی تک‌دودمانی که علیه اینتگرین‌ها عمل می‌کند جهت درمان بیماری التهابی روده فراهم شده‌اند: **ناتالیزوماب و ودولیزوماب**. هر دو بصورت داخل وریدی تجویز می‌شوند. **ناتالیزوماب** یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی IgG_4 انسانی است که تنها ضد زیرواحد α_4 عمل می‌کند. این دارو باعث مهار چندین اینتگرین در سلول‌های التهابی در گردش می‌شود که در نتیجه، از اتصال آنها به مولکول‌های چسبندگی عروقی و متعاقباً مهاجرت به بافت‌های پیرامون از جمله روده و دستگاه عصبی مرکزی پیشگیری می‌کند. متأسفانه بیماران تحت درمان با ناتالیزوماب ممکن است به لکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده (PML) بر اثر فعالیت مجدد یک پولیوماویروس انسانی (ویروس JC) دچار شوند که به شکل نهفته در بیش از ۸۰ ٪ بزرگسالان وجود دارد. بیمارانی که برای آنتی‌بادی ویروس JC مثبت هستند، به طور میانگین خطر PML به میزان ۳/۹ در ۱۰۰۰ بیمار دارند. هرچند، این خطر در بیمارانی که بیشتر از ۲۴ ماه درمان می‌شوند یا داروی سرکوب‌کننده ایمنی دیگری مصرف می‌کنند، به شدت افزایش می‌یابد.

ودولیزوماب یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی است که فعالیت اختصاصی علیه اینتگرین α_4/β_7 دارد و از این طریق مانع تعامل لکوسیت‌ها با مولکول‌های چسبندگی سلول‌های اندوتلیال عروق می‌شود. از آنجا که لنفوسیت‌هایی که به مغز عبور و مرور می‌کنند تحت تأثیر آن قرار نمی‌گیرند، خطر فعال‌سازی مجدد ویروس JC و PML بسیار پایین خواهد بود. از زمان تولید ودولیزوماب، ناتالیزوماب تقریباً هیچ‌وقت برای درمان IBD تجویز نشده است. ودولیزوماب به طور روزافزونی به عنوان خط دوم درمان مبتلایان به بیماری کرون یا کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید که قادر به مصرف داروهای ضد TNF (بدلیل عوارض جانبی، عدم کارایی یا عدم پاسخ بالینی) نیستند، بکار می‌رود. بیمارانی که پس از درمان القایی با ۳۰۰ میلی‌گرم ودولیزوماب بصورت داخل وریدی در هفته‌های ۰، ۲ و ۶ پاسخ بالینی نشان دهند، تحت درمان نگهدارندهٔ وریدی هر ۸ هفته یکبار قرار خواهند گرفت. بنظر می‌رسد عوارض جانبی ودولیزوماب بروز بسیار اندکی داشته باشد. در ۱۰- ۲ درصد از بیماران ممکن است آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ایجاد شوند.

مکمل های آنزیم لوزالمعدی

نارسایی برون‌ریز لوزالمعده، بیش از همه توسط فیبروز کیستیک، پانکراتیت مزمن یا رزکسیون پانکراس ایجاد می‌شود. هنگامی که ترشح آنزیم‌های لوزالمعده به کمتر از ۱۰٪ طبیعی افت می‌کند، سوءهضم چربی و پروتئین روی می‌دهد که می‌تواند موجب

استئاتوره، ازوتوره[1]، سوءجذب ویتامین و کاهش وزن شود. مکمل‌های آنزیم لوزالمعده که حاوی مخلوطی از آمیلاز، لیپاز، و پروتئازها می‌باشند، اساس درمان ناکافی بودن آنزیمی لوزالمعده هستند. دو نوع اصلی فرآورده‌های مورد استفاده **پانکراتین و پانکرلیپاز**[2] هستند. پانکراتین یک عصاره الکلی لوزالمعده خوک با غلظت‌های نسبتاً پایین لیپاز و آنزیم‌های پروتئولیتیک است، در حالی‌که پانکرلیپاز یک فرآورده غنی شده می‌باشد. برحسب وزن، پانکرلیپاز تقریباً فعالیت لیپولیتیک ۱۲ برابر و فعالیت پروتئولیتیک بیش از ۴ برابر پانکراتین دارد. بنابراین، پانکراتین دیگر به طور شایع در کار بالینی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. فقط پانکرلیپاز در اینجا مورد بحث قرار می‌گیرد.

پانکرلیپاز در دنیا هم به صورت فرآورده بدون پوشش روده‌ای و هم دارای پوشش روده‌ای موجود است، فرآورده‌ها در اندازه‌های مختلف مقادیر متفاوتی لیپاز، آمیلاز، و پروتئاز دارند، اما به هر حال، محتوای آنزیمی فرآورده که توسط کارخانه تولیدکننده فهرست شده است لزوماً بازتابی از فعالیت واقعی آنزیمی نیست. آنزیم‌های پانکرلیپاز به سرعت و به صورت دایمی توسط اسیدهای معده‌ای غیرفعال می‌شوند. Viokase که قرصی بدون پوشش روده‌ای است باید به همراه درمان سرکوب‌کننده اسید (مهارکننده پمپ پروتون یا آنتاگونیست H_2) داده شود تا تخریب به واسطه اسید در داخل معده کاهش یابد. فرمولاسیون‌های با پوشش روده‌ای به طور شایع‌تر مورد استفاده قرار می‌گیرند زیرا نیازمند درمان همزمان با سرکوب‌کننده اسید نیستند. در حال حاضر، پنج فرمولاسیون با آزادسازی تأخیری و پوشش روده‌ای جهت استفاده تأیید شده‌اند (Ultresa, Zenpep, Pancreaze, Creon و Pertyze).

فرآورده‌های پانکرلیپاز با هر وعده و میان وعده غذایی تجویز می‌شوند. فعالیت آنزیم را برحسب IU (واحد بین‌المللی) یا USP می‌توان بیان کرد. هر IU معادل ۲ تا ۳ واحد USP است. دوزبندی باید به صورت فردی و طبق سن و وزن بیمار، میزان نارسایی لوزالمعده و میزان دریافت چربی رژیم غذایی صورت گیرد. درمان با دوزهایی آغاز می‌شود که فعالیت واحد USP ۶۰،۰۰۰ -۹۰،۰۰۰ (۳۰،۰۰۰ -۲۰،۰۰۰ واحد بین‌المللی) از لیپاز را در هنگام غذا و دوره پس از آن تأمین نمایند که این سطح فعالیت جهت کاهش استئاتوره به سطح غیرقابل‌توجه از نظر بالینی در اغلب موارد کافی است. پاسخ زیر بهینه[3] به فرمولاسیون‌های دارای پوشش روده‌ای ممکن است ناشی از خوب مخلوط نشدن گرانولها با غذا یا حل شدن و آزاد شدن آهسته آنزیم‌ها باشد. افزایش تدریجی دوز، تغییر درمان به یک فرمولاسیون متفاوت یا افزودن درمان سرکوب‌کننده اسید ممکن است پاسخ را بهبود بخشد. در بیماران دارای لوله‌های تغذیه‌ای، شکل پودری یا میکروسفری دارو را قبل از تجویز می‌توان با محلول تغذیه روده‌ای مخلوط کرد.

مکمل‌های آنزیم لوزالمعده‌ای به خوبی تحمل می‌شوند. کپسول‌ها باید بلعیده شوند و جویده نشوند، زیرا آنزیم‌های لوزالمعده ممکن است موجب التهاب مخاطی دهان و حلق شوند. دوزهای بیش از حد ممکن است موجب اسهال و درد شکمی گردند. محتوای پورین بالای عصاره‌های لوزالمعده ممکن است باعث هیپراوریکوزوری و سنگ‌های کلیوی شود. چندین مورد از تنگی‌های کولون در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک که دوزهای بالای پانکرلیپاز با فعالیت زیاد لیپاز گرفته‌اند گزارش شده است. این فرمولاسیون‌های حاوی دوز بالا به همین علت از بازار جمع‌آوری شده‌اند.

آنالوگ پپتید شبه‌گلوکاگونی ۲ برای سندرم روده کوتاه

رزکسیون وسیع جراحی یا بیماری روده‌ی باریک ممکن است منجر به سندرم روده‌ی کوتاه با سوءجذب مواد مغذی و مایعات شود. بیمارانی که کمتر از ۲۰۰ سانتی‌متر روده‌ی باریک (با یا بدون رزکسیون کولون) داشته باشند به طور معمول به حمایت غذایی تزریقی کامل یا نسبی برای حفظ هیدراسیون و دریافت مواد مغذی وابسته هستند. **تدوگلوتید** یک آنالوگ پپتید شبه‌گلوکاگونی ۲ است که به نورون‌های روده و سلول‌های اندوکرین وصل شده و آزادسازی تعدادی از هورمون‌های تروفیک (شامل فاکتور رشد شبه انسولینی) را تحریک می‌کند. این عمل منجر به تحریک رشد اپی‌تلیوم مخاطی و تقویت جذب مایع می‌شود. در کارآزمایی‌های بالینی، ۵۴٪ بیمارانی که با تدوگلوتید درمان شده بودند (۰/۰۵mg/kg یک بار در روز به صورت تزریق زیرجلدی) کاهش نیاز به حمایت تزریقی (حداقل برای ۱ روز در هفته) نشان دادند، در حالی که این میزان برای گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما ۲۳٪ بوده است. تدوگلوتید ممکن است با خطر افزایش‌یافته‌ی نئوپلازی (شامل پولیپ‌های کولورکتال) همراه باشد.

درمان با اسید صفراوی جهت سنگ‌های صفراوی

اورسودیول (اورسو داکسی‌کولیک اسید) یک اسید صفراوی طبیعی است که کمتر از ۵٪ ذخیره از نمک‌های صفراوی در گردش

---
1. Azotorrhea
2. Pancrelipase
3. suboptimal

در انسان و درصد بسیار بالاتری را در خرسها تشکیل می‌دهد. این اسید پس از تجویز خوراکی جذب می‌شده، در کبد با گلیسین یا تائورین کونژوگه می‌گردد و در صفرا دفع می‌شود. اورسودیول کونژوگه متحمل گردش مجدد وسیع روده‌ای- کبدی می‌شود. نیمه‌عمر سرمی آن تقریباً ۱۰۰ ساعت است. با تجویز روزانه درازمدت، اورسودیول ۵۰-۳۰٪ از ذخیره اسیدهای صفراوی در گردش را تشکیل خواهد داد. مقدار اندکی از اورسودیول کونژوگه یا غیرکونژوگه جذب نشده به کولون می‌رسد و در آنجا یا دفع می‌شود و یا توسط باکتری‌های کولون به اسید لیتوکولیک دهیدروکسیله می‌گردد، که ماده‌ای با پتانسیل سمیت کبدی است.

فارماکودینامیک

حلالیت کلسترول در صفرا توسط مقادیر نسبی اسیدهای صفراوی، لسیتین و کلسترول تعیین می‌گردد. اگرچه درمان درازمدت با اورسودیول موجب افزایش ذخیره اسیدهای صفراوی می‌شود، اما به نظر نمی رسد که این مکانیسم اثر اصلی جهت حل شدن سنگ‌های صفراوی باشد. اورسودیول از طریق کاهش ترشح کبدی کلسترول، محتوای کلسترول صفرا را کمتر می‌کند. همچنین به نظر می‌رسد که اورسودیول احتمالاً از طریق کاهش در غلظت سایر اسیدهای صفراوی درونزاد یا از طریق مهار تخریب هپاتوسیت‌ها با واسطه ایمنی، غشاهای کانالیکولار هپاتوسیتها را تثبیت می‌نماید.

مصارف بالینی

اورسودیول جهت حل کردن سنگ‌های صفراوی کوچک کلسترولی در بیماران مبتلا به بیماری علامت‌دار کیسه صفرا که کله‌سیستکتومی را نمی‌پذیرند یا گزینه‌های خوبی برای جراحی نیستند مورد استفاده قرار می‌گیرد. با دوز خوراکی 10 mg/kg/d برای ۲۴-۱۲ ماه، حل شدن سنگ‌ها در نیمی از بیماران دارای سنگ‌های صفراوی کوچک (کمتر از 10mm-۵) غیرکلسیفیه روی می‌دهد. این دارو همچنین جهت پیشگیری از سنگ‌های صفراوی در بیماران چاقی که تحت درمان کاهش وزن سریع قرار می‌گیرند نیز مؤثر است.

اورسودیول همچنین داروی خط اول مورد استفاده جهت درمان مراحل آغازین سیروز صفراوی اولیه (PBC) است. اعتقاد بر این است که اورسودیول، به عنوان یک اسید صفراوی غیرسمی، از طریق اثرات ضدالتهابی و جایگزین شدن به جای اسیدهای صفراوی سمی‌تر آسیب کبدی را کاهش می‌دهد. اورسودیول با دوز 15mg/kg-۱۳ در روز، ناهنجاری‌های بیوشیمیایی کبدی را بهبود می‌بخشد، سرعت پیشرفت بافت‌شناختی و بالینی را کاهش می‌دهد، از نیاز به پیوند کبد می‌کاهد و بقای طولانی‌مدت بیماران را بهبود می‌بخشد. حدود ۳۵ درصد مبتلایان به PBC به اورسودیول پاسخ نمی‌دهند.

عوارض ناخواسته

اورسودیول در عمل عاری از عوارض ناخواسته‌ی جدی است. اسهال ناشی از نمک‌های صفراوی ناشایع است. برخلاف کنوداکسی‌کولات[1] که داروی سلف اورسودیول است، اورسودیول با سمیت کبدی همراه نبوده است.

اوبتیکولیک‌اسید[2] مشتق صناعی کنوداکسی‌کولات می‌باشد که یک اسید صفراوی طبیعی است. همانند اورسودیول، اعتقاد بر این است که اوبتیکولیک‌اسید نیز از طریق کاهش غلظت کبدی اسیدهای صفراوی درون‌زاد سمی‌تر، آسیب کبدی را کاهش می‌دهد. این دارو همچنین لیگاندی برای گیرنده‌ی فارنسوید[3] X می‌باشد که حساسیت به انسولین، ساخت لیپید، گلوکونئوژنز، فیبروز و التهاب کبدی را تعدیل می‌کند. اوبتیکولیک‌اسید اخیراً برای درمان PBC با دوز خوراکی 10 mg/d -۵ به همراه اورسودیول جهت بیمارانی که به درمان با تک‌داروی اورسودیول پاسخ کافی نداشته‌اند مورد تأیید قرار گرفته است. در یک کارآزمایی دو سویه کور، تصادفی و کنترل‌شده با دارونما که ۱۲ ماه ادامه داشت تقریباً ۵۰ درصد از بیماران که تحت درمان ترکیبی قرار گرفته بودند پاسخ بالینی نشان دادند (در مقایسه با ۱۰٪ در بیمارانی که فقط اورسودیول دریافت کرده بودند). اوبتیکولیک‌اسید در حداکثر ۲۵ درصد از بیماران (مخصوصاً در دوز ۱۰ میلی‌گرم) خارش شدید ایجاد می‌کند و این امر موجب قطع درمان در ۱۰ درصد از بیماران می‌شود.

داروهای مورد استفاده در درمان خونریزی واریسی

فشار بالای پورت بیش از همه در نتیجه بیماری مزمن کبدی ایجاد می‌گردد. فشار بالای پورت توسط افزایش جریان خون در سیستم وریدی پورت و افزایش مقاومت نسبت به جریان خون پورت در داخل کبد ایجاد می‌شود. جریان خون احشایی[4] در بیماران مبتلا به سیروز به علت مقاومت پایین شریانچه‌ای افزایش می‌یابد که به واسطهٔ افزایش اتساع دهنده‌های عروقی گردش خون و کاهش حساسیت عروقی نسبت به منقبض کننده‌های عروقی است. مقاومت عروقی داخل کبدی در سیروز افزایش می‌یابد که علت آن

1. chenodeoxy cholate
2. obeticnolic acid
3. farnesoid
4. splanchnic

فیبروز ثابت در فضاهای دیس[1] و وریدهای کبدی و همچنین انقباض عروقی برگشت‌پذیر سینوزوئیدها و وریدچه‌های کبدی است. از نتایج افزایش فشار پورت می‌توان به آسیت، انسفالوپاتی کبدی و ایجاد کولترال‌های پورتوسیستمیک (بخصوص واریس‌های معده و مری) اشاره کرد. واریس‌ها ممکن است پاره شوند و منجر به خونریزی گوارشی فوقانی شدید گردند.

چندین دارو در دسترس هستند که فشارهای پورت را کاهش می‌دهند. این داروها ممکن است به صورت کوتاه‌مدت جهت درمان خونریزی فعال واریسی و یا به صورت درازمدت جهت کاهش خطر خونریزی به کار روند.

سوماتوستاسین و اوکترئوتاید

فارماکولوژی اوکترئوتاید قبلا ذیل داروهای ضد اسهال مورد بحث قرار گرفت. در بیماران مبتلا به سیروز و فشار بالای پورت، سوماتوستاسین وریدی (۲۵۰µg/h) یا اوکترئوتاید وریدی (۵۰µg/h) جریان خون پورت و فشارهای واریسی را کاهش می‌دهند. مکانیسمی که این داروها از طریق آن عمل می‌کنند به خوبی شناخته نشده است. به نظر که نمی‌رسد که آنها موجب القای مستقیم انقباض عضله صاف عروقی شوند. فعالیت آنها ممکن است با واسطه مهار آزادسازی گلوکاگون و پپتیدهای دیگر روده‌ای اعمال شود که جریان خون مزانتریک را تغییر می‌دهند. اگرچه اطلاعات حاصل از کارآزمایی‌های بالینی متناقض هستند، اما احتمالاً این داروها در ایجاد هموستاز اولیه در واریس‌های خونریزی‌کننده‌ی مری مؤثر هستند. آنها عموماً برای ۵-۳ روز تجویز می‌شوند.

وازوپرسین و ترلی‌پرسین

وازوپرسین (هورمون آنتی‌دیورتیک) یک هورمون پلی‌پپتیدی است که توسط هیپوتالاموس ترشح و در هیپوفیز خلفی ذخیره می‌گردد. فارماکولوژی آن در فصلهای ۱۷ و ۳۷ توضیح داده شد. اگرچه نقش فیزیولوژیک اصلی آن حفظ اسمولالیته سرم می‌باشد، اما یک منقبض‌کننده شریانی قوی نیز هست. هنگامی که وازوپرسین به صورت وریدی و از طریق انفوزیون مداوم تجویز شود، موجب انقباض شریانی احشایی می‌شود که خون‌رسانی احشایی را کاهش داده و فشارهای وریدی پورت را پایین می‌آورد. قبل از کشف اوکترئوتاید، وازوپرسین به طور شایع جهت درمان خونریزی حاد واریسی به کار می‌رفت. با این وجود، وازوپرسین به علت مشخصه[2] عوارض ناخواسته زیاد، دیگر جهت این مقصود به کار نمی‌رود. با این حال، در بیماران مبتلا به خونریزی حاد گوارشی از اکتازی‌های عروقی یا دیورتیکولوز روده کوچک یا بزرگ، وازوپرسین ممکن است از طریق کاتتر قرار گرفته با آنژیوگرافی به داخل یکی از شاخه‌های شریان مزانتریک فوقانی یا تحتانی انفوزیون شود تا موجب اسپاسم عروقی گردد. عوارض ناخواسته همراه با وازوپرسین سیستمیک شایع هستند. انقباض عروقی سیستمیک و محیطی می‌توانند موجب افزایش فشارخون، ایسکمی یا انفارکتوس میوکارد و یا انفارکتوس مزانتریک گردد. این عوارض ممکن است از طریق تجویز همزمان نیتروگلیسیرین کاهش داده شوند که می‌تواند موجب کاهش بیشتر فشارهای ورید پورت (از طریق کاهش مقاومت عروقی پورتوهپاتیک) گردد و ممکن است اسپاسم عروقی کرونری و محیطی ایجاد شده توسط وازوپرسین را کاهش دهد. سایر عوارض ناخواسته شایع عبارتند از تهوع، کرامپهای شکمی و اسهال (ناشی از فعالیت بیش از حد روده). به علاوه، اثرات آنتی‌دیورتیک وازوپرسین موجب احتباس مایع آزاد می‌شوند که می‌تواند منجر به هیپوناترمی، احتباس مایع و ادم ریوی گردد.

ترلی‌پرسین یک آنالوگ وازوپرسین است که به نظر می‌رسد دارای تأثیرگذاری مشابه با وازوپرسین به همراه عوارض ناخواسته کمتر باشد. اگرچه این دارو در کشورهای دیگر در دسترس است، هرگز برای استفاده در آمریکا تأیید نشده است.

داروهای مسدود کننده گیرنده بتا

فارماکولوژی این داروها در فصل ۱۰ مورد بحث قرار گرفته است. آنتاگونیست‌های گیرنده بتا از طریق کاهش جریان ورودی وریدی پورت موجب کاهش فشارهای وریدی پورت می‌شوند. این کاهش ناشی از کم شدن برون‌ده قلبی (مسدود شدن β_1) و انقباض عروقی احشایی (مسدودشدن β_2) به علت اثر مهارنشده[3] کاتکول‌آمین‌های سیستمیک بر روی گیرنده‌های آلفا است. بنابراین، مسدودکننده‌های غیرانتخابی بتا از قبیل پروپرانولول و نادولول در کاهش فشارهای پورت مؤثرتر از مسدودکننده‌های انتخابی β_1 هستند. در بیمارانی با سیروز و واریس‌های مری که قبلاً خونریزی از واریس نداشته‌اند، میزان بروز خونریزی در میان بیماران درمان شده با مسدودکننده‌های غیرانتخابی β معادل ۱۵٪ و در گروه کنترل ۲۵٪ بوده است. در میان بیمارانی که سابقه خونریزی از واریس دارند، احتمال خونریزی مجدد ظرف ۲ سال ۸۰٪ است. مسدودکننده‌های غیرانتخابی β میزان خونریزی راجعه را به مقدار قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهند، اگرچه کاهش در میزان مرگ‌ومیر ثابت نشده است.

1. Disse
2. profile
3. unopposed

خلاصه: داروهای مورد استفاده در بیماری‌های دستگاه گوارش

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
داروهای مورد استفاده در بیماری‌های اسید-پپتیک				
▪ مهارکننده‌های پمپ پروتون مانند اومپرازول و لانسوپرازول	مهار برگشت‌ناپذیر پمپ $H^+, K^+ - ATPase$ در سلول‌های جداری فعال معده	کاهش درازمدت ترشح اسید تحریک‌شده و شبانه	زخم پپتیک، بیماری رفلاکس معده به مری، گاستریت خورنده	نیمه‌عمرهای بسیار کوتاه‌تر از مدت اثر. سمیت اندک. کاهش اسید معده ممکن است جذب برخی داروها را کاهش یا افزایش دهد.
▪ *مسددهای گیرنده H_2 (مانند سایمتیدین): کاهش مؤثر اسید شبانه اما تأثیر کمتر بر ترشح تحریک‌شده؛ بسیار کم‌عارضه (به صورت بدون نیاز به نسخه عرضه می‌شود)؛ سایمتیدین (اما نه سایر مسددهای H_2) یک داروی ضدآندروژن ضعیف و یک مهارکننده قوی آنزیم CYP است.*				
▪ *سوکرالفات: در محل آسیب بافتی (بستر زخم) پلیمریزه می‌شود و از آسیب بیشتر محافظت می‌کند؛ بسیار نامحلول و بدون عوارض سیستمیک؛ چهار بار در روز باید مصرف شود.*				
▪ *آنتی‌اسیدها: یک داروی بدون نیاز به نسخه برای رفع علامتی سوزش سردل؛ به اندازه مهارکننده‌های پمپ پروتون و مسددهای H_2 در بیماری‌های پپتیک مؤثر نیست.*				
داروهای محرک حرکت لوله گوارش				
متوکلوپرامید	مسدد گیرنده‌های D_2. مهار نورون‌های استیل کولینی را در دستگاه عصبی روده برطرف می‌کند.	سرعت تخلیه معده و حرکات روده را افزایش می‌دهد.	فلج معده (مثلاً در دیابت). ضد استفراغ (به زیر توجه کنید)	علایم پارکینسونی به دلیل مهار گیرنده‌های D_2 در CNS
▪ *دومپریدون: همانند متوکلوپرامید اما با تأثیر کمتر بر CNS؛ در ایالات متحده در دسترس نیست.*				
▪ *مقلدهای کولین: نئوستیگمین اغلب برای درمان انسداد کاذب کولون در بیماران بستری به کار می‌رود.*				
▪ *ماکرولیدها: اریترومایسین در گاستروپارزی دیابتی مفید است، اما تحمل پدید می‌آید.*				
ملین‌ها				
▪ هیدروکسید منیزیم: سایر نمک‌ها و قندهای غیر قابل جذب	داروهای اسموتیک محتوای آب مدفوع را افزایش می‌دهند.	معمولاً در عرض ۴ تا ۶ ساعت باعث اجابت مزاج می‌شوند (زودتر در دوزهای زیاد).	یبوست ساده؛ آمادگی روده برای آندوسکوپی (به خصوص محلول‌های پلی‌اتیلن گلیکول PEG)	منیزیم ممکن است جذب شود و سمیت را در نارسایی کلیوی ایجاد کند.
▪ *ملین‌های افزایش‌دهندهٔ حجم: متیل سلولز، پسیلیوم، غیره؛ حجم کولون را افزایش می‌دهد و اجابت مزاج را تحریک می‌کند.*				
▪ *محرک‌ها: سنا، کاسکارا؛ فعالیت را تحریک می‌کند؛ ممکن است باعث کرامپ شود.*				
▪ *فعال‌کننده کانال کلر: لوبی‌پروستون (مشتق اسید پروستانوئیک) ترشح کلر را به داخل روده تحریک می‌کند و میزان مایع را افزایش می‌دهد؛ لیناکلوتید، آگونیست گوانیلیل سیکلاز -C، تحریک ترشح کلرید توسط CFTR.*				
▪ *آنتاگونیست‌های گیرنده اوپیوئید: آلویموپان، متیل‌نالترکسون؛ گیرنده‌های اوپیوئیدی μ را در روده مهار می‌کند، اما به CNS وارد نمی‌شود. پس بی‌دردی دست‌نخورده می‌ماند.*				
▪ *سورفاکتانت‌های مدفوع: دوکوزات، روغن معدنی؛ روان‌ساز مدفوع، عبور آسان.*				
داروهای ضداسهال				
▪ لوپرامید	گیرنده‌های اوپیوئیدی μ را در دستگاه عصبی روده فعال می‌کند.	حرکات روده را کاهش می‌دهد و اثرات CNS ناچیزی دارد.	اسهال غیراختصاصی و غیر عفونی	کرامپ خفیف اما بدون عوارض یا عوارض خفیف CNS
▪ *دیفنوکسیلات: مشابه لوپرامید اما دوز بالای آن اثرات اوپیوئیدی و سمیت را در CNS ایجاد می‌کند.*				
▪ *ترکیبات بیسموت کلوئیدی: نمک‌های ساب‌سالیسیلات و سیترات در دسترس هستند. یک فرآورده بدون نیاز به نسخه و تاحدی مؤثر*				

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
در اسهال مسافرین به دلیل جذب سموم.				
▪ *کائولین + پکتین: ترکیبات جذب بدون نیاز به نسخه موجود در برخی کشورها*				
داروهای مورد استفاده در IBS				
▪ آلوسترون	آنتاگونیست‌های $5-HT_3$ با قدرت و مدت اتصال زیاد	فعالیت عضله صاف روده را کاهش می‌دهد.	برای IBS همراه با اسهال شدید در زنان پذیرفته شده است.	یبوست نادر اما شدید، کولیت ایسکمیک، انفارکت
▪ *آنتی‌کولینرژیک‌ها: تأثیر غیرانتخابی بر فعالیت روده و معمولاً همراه با سمیت آنتی‌موسکارینی*				
▪ *فعال‌کننده کانال کلر: لوبی‌پروستون (به بالا مراجعه کنید)؛ در IBS همراه با یبوست در زنان مفید است؛ لیناکلوتید (بالا را ببینید): مفید در بزرگسالان مبتلا به IBS با غلبهٔ یبوست.*				
داروهای ضداستفراغ				
▪ اوندانسترون، دیگر آنتاگونیست‌های $5-HT_3$	مهار $5-HT_3$ در روده و CNS با مدت اتصال کوتاه‌تر نسبت به آلوسترون	در تهوع و استفراغ القا شده با شیمی‌درمانی یا پس از جراحی بسیار مؤثر است.	خط اول درمان در شیمی‌درمانی سرطان؛ همچنین در استفراغ پس از جراحی مفید است.	معمولاً از راه داخل وریدی تجویز می‌شود، اما برای پروفیلاکسی از راه خوراکی مؤثر است؛ مدت اثر ۴ تا ۹ ساعت. بسیار کم‌عارضه اما ممکن است حرکات کولون را کاهش دهد.
▪ آپرپیتانت	مسدد گیرنده NK_1 در CNS	رفلکس استفراغ را مختل می‌کند. هیچ تأثیری بر گیرنده‌های 5-HT، دوپامین یا استروئید ندارد.	در استفراغ زودرس و دیررس پس از شیمی‌درمانی مؤثر است.	خوراکی. فوزاپرپیتانت از راه وریدی تجویز می‌شود. خستگی، سرگیجه، اسهال، تداخل با CYP
▪ *کورتیکواستروئیدها: با مکانیسم ناشناخته در رژیم ضداستفراغ داخل وریدی مفید است.*				
▪ *ضد موسکارینی‌ها (اسکوپولامین): در استفراغ ناشی از بیماری حرکت مفید است؛ نه سایر انواع*				
▪ *ضد هیستامینی‌ها: کارایی متوسط در استفراغ ناشی از بیماری حرکت و شیمی‌درمانی*				
▪ *فنوتیازین‌ها: عمدتاً از طریق مهار گیرنده‌های D_2 موسکارینی عمل می‌کنند.*				
▪ *کانابینوئیدها: درونابینول برای تهوع و استفراغ ناشی از شیمی‌درمانی در دسترس است، اما عوارض ماری‌جوانا را بر CNS ایجاد می‌کند.*				
داروهای مؤثر در IBD				
▪ ۵- آمینو- سالیسیلات‌ها مانند مسالامین ▪ سولفاسالازین	مکانیسم اثر ناشناخته. ممکن است میانجی‌های التهابی ایکوزانوئیدی را مهار کند.	تأثیر درمانی موضعی، جذب سیستمیک ممکن است باعث سمیت شود.	بیماری کرون و کولیت اولسراتیو خفیف تا نسبتاً شدید	سولفاسالازین عوارض سولفونامیدی را ایجاد می‌کند و ممکن است باعث ناراحتی گوارشی، درد عضلانی، درد مفصلی، و سرکوب مغز استخوان شود. سایر آمینوسالیسیلات‌ها عوارض بسیار کمتری دارند.

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
▪ آنالوگ‌های پورین و آنتی‌متابولیتها مانند ۶-مرکاپتوپورین، متوتروکسات	مکانیسم اثر ناشناخته، ممکن است آپوپتوز سلول‌های ایمنی را القا کند. متوتروکسات دی-هیدروفولات ردوکتاز را مهار می‌کند.	مهار عمومی فرآیندهای ایمنی	بیماری کرون و کولیت اولسراتیو نسبتاً شدید یا شدید	ناراحتی گوارشی. موکوزیت. سرکوب مغز استخوان. آنالوگ‌های پورین ممکن است باعث سمیت کبدی شوند، اما این عارضه با دوز کم متوتروکسات نادر است.
▪ آنتی‌بادی‌های ضد TNF مانند اینفلیکسیماب، سایر	به TNF متصل می‌شود و از اتصال آن به گیرنده خود جلوگیری می‌کند.	مهار چند جنبه از عملکرد ایمنی (به ویژه لنفوسیت‌های T_H1)	اینفلیکسیماب: بیماری کرون و کولیت اولسراتیو نسبتاً شدید تا شدید. سایر داروها در بیماری کرون پذیرفته شده‌اند.	واکنش‌های انفوزیون. بازفعالی سل نهفته. افزایش خطر عفونت‌های خطرناک سیستمیک قارچی و باکتریایی.

▪ *کورتیکواستروئیدها: تأثیر ضدالتهابی عمومی؛ فصل ۳۹.*

مکمل‌های لوزالمعده

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
▪ پانکرلیپاز	آنزیم‌های جایگزین به دست آمده از عصاره لوزالمعده حیوانات	هضم چربی، پروتئین و کربوهیدرات غذایی را بهبود می‌بخشد.	نارسایی لوزالمعده بر اثر فیبروز کیستیک، پانکراتیت، برداشتن لوزالمعده	همراه با هر وعده غذا مصرف می‌شود. ممکن است میزان بروز نقرس را افزایش دهد.

▪ *پانکراتین: عصاره لوزالمعده مشابه اما با قدرت بسیار کمتر؛ به ندرت تجویز می‌شود.*

درمان سنگ صفراوی با اسید صفراوی

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
▪ اورسودیول	ترشح کلسترول را به داخل صفرا کاهش می‌دهد و غلظت نمک‌های صفراوی اندوژن داخل هپاتوسیت‌ها را کاهش می‌دهد.	سنگ‌های صفراوی را حل می‌کند. فیبروز و التهاب کبدی را کاهش می‌دهد.	سنگ‌های صفراوی در بیمارانی که منع جراحی دارند یا جراحی را رد می‌کنند. مراحل آغازین سیروز صفراوی اولیه.	ممکن است باعث اسهال شود.
▪ اوبتیکولیک اسید	به گیرنده فارنسوید X هسته‌ای سلول کبدی متصل می‌شود.	فیبروز و التهاب کبدی را کاهش می‌دهد.	درمان سیروز صفراوی اولیه در بیمارانی که به اورسودیول پاسخ کافی نشان نداده‌اند.	خارش شدید

داروهای مورد استفاده در خونریزی واریسی

زیرگروه	مکانیسم اثر	اثرات	کاربردهای بالینی	فارماکوکینتیک، سمیت، تداخل
▪ اکترئوتاید	آنالوگ سوماتوستاتین. مکانیسم آن ناشناخته است.	ممکن است جریان خون پورت و فشار واریس را تغییر دهد.	بیماران مبتلا به خونریزی از واریس یا خطر زیادِ تکرار خونریزی	فعالیت درون‌ریز و برون‌ریز لوزالمعده را کاهش می‌دهد. سایر اختلالات درون‌ریز. ناراحتی گوارشی.

▪ *مسددهای بتا: برون‌ده قلبی و جریان خون اسپلانکنیک را کاهش می‌دهند؛ فصل ۱۰.*

PREPARATIONS AVAILABLE

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
ANTACIDS	
Aluminum hydroxide gel*	Generic, AlternaGEL, others
Calcium carbonate	Generic, Tums, others
Combination aluminum hydroxide and magnesium hydroxide preparations*	Generic, Maalox, Mylanta, Gaviscon, Gelusil, others
H_2 HISTAMINE RECEPTOR BLOCKERS	
Cimetidine	Generic, Tagamet, Tagamet HB
Famotidine	Generic, Pepcid, Pepcid AC,* Pepcid Complete*
Nizatidine	Generic, Axid, Axid AR
Ranitidine	Generic, Zantac, Zantac 75*
SELECTED ANTICHOLINERGIC DRUGS	
Atropine	Generic
Belladonna alkaloids tincture	Generic
Dicyclomine	Generic, Bentyl, others
Glycopyrrolate	Generic, Robinul
Hyoscyamine	Anaspaz, Levsin, others
Scopolamine	Generic, Transderm Scop
PROTON-PUMP INHIBITORS	
Esomeprazole magnesium	Nexium
Esomeprazole strontium	
Omeprazole	Generic, Prilosec, Prilosec OTC
Omeprazole-sodium bicarbonate	Zegerid
Lansoprazole	Generic, Prevacid
Dexlansoprazole	Dexilant
Pantoprazole	Generic, Protonix
Rabeprazole	Generic, Aciphex
MUCOSAL PROTECTIVE AGENTS	
Sucralfate	Generic, Carafate
DIGESTIVE ENZYMES	
Pancrelipase	Creon, Pancrease, Zenpep, Pertyze, Ultresa
DRUGS FOR MOTILITY DISORDERS & SELECTED ANTIEMETICS	
$5\text{-}HT_3$-RECEPTOR ANTAGONISTS	
Alosetron	Lotronex
Dolasetron	Anzemet
Granisetron	Generic, Kytril
Ondansetron	Generic, Zofran
Palonosetron	Aloxi
OTHER MOTILITY AND ANTIEMETIC AGENTS	
Aprepitant	Emend
Dronabinol	Generic, Marinol
Fosaprepitant	Emend, Emend IV
Metoclopramide	Generic, Reglan, others
Nabilone	Cesamet
Netupitant/palonosetron	Akynzeo
Prochlorperazine	Generic, Compazine
Promethazine	Generic, Phenergan, others
Rolapitant	Varubi

GENERIC NAME	AVAILABLE AS
Scopolamine	Transderm Scop
Trimethobenzamide	Generic, Tigan, others
SELECTED ANTI-INFLAMMATORY DRUGS USED IN GASTROINTESTINAL DISEASE (SEE ALSO CHAPTER 55)	
Adalimumab	Humira
Balsalazide	Colazal
Budesonide	Entocort, Uceris
Certolizumab	Cimzia
Golimumab	Simponi
Hydrocortisone	Cortenema, Cortifoam, Proctofoam-HC
Infliximab	Remicade
Mesalamine	5-ASA
Oral:	Asacol
Rectal:	Rowasa, Canasa
Methylprednisolone	Medrol Enpack
Olsalazine	Dipentum
Sulfasalazine	Generic, Azulfidine
Vedolizumab	Entyvio
SELECTED ANTIDIARRHEAL DRUGS	
Bismuth subsalicylate	Pepto-Bismol, others
Difenoxin	Motofen
Diphenoxylate	Generic, Lomotil, others
Eluxadoline	Viberzi
Loperamide	Generic, Imodium
BULK-FORMING LAXATIVES*	
Methylcellulose	Generic, Citrucel
Psyllium	Generic, Serutan, Metamucil, others
OTHER SELECTED LAXATIVE DRUGS	
Alvimopan	Entereg
Bisacodyl	Generic, Dulcolax, others
Cascara sagrada*	Generic
Docusate	Generic, Colace, others
Lactulose	Generic, Chronulac, Cephulac, others
Linaclotide	Linzess
Lubiprostone	Amitiza
Magnesium hydroxide (milk of magnesia, Epsom Salt)	Generic
Methylnaltrexone bromide	Relistor
Polycarbophil	Equalactin, Mitrolan, FiberCon, Fiber-Lax
Polyethylene glycol electrolyte solution	Co-Lyte, GoLYTELY, HalfLytely, Moviprep, others
Senna	Senokot, ExoLax, others
Sodium Phosphate	Fleets Phospho-soda, OsmoPrep, Visicol
DRUGS THAT DISSOLVE GALLSTONES	
Obeticholic acid	Ocaliva
Ursodiol	Generic, Actigall, URSO

*Over-the-counter formulations

منابع

Acid-Peptic Diseases

Alshamsi F et al: Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care 2016;20:120.

Barletta JF et al: Stress ulcer prophylaxis. Crit Care Med 2016;44:1395.

Bredenoord AJ et al: Gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 2013; 381(9881):1933.

Fallone CA et al: The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. Gastroenterology 2016;151:51.

Ford AC et al: Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD003840.

Gerson L: Proton pump inhibitors and potential interactions with clopidogrel: An update. Curr Gastroenterol Rep 2013;15:329.

Gomm W et al: Association of proton pump inhibitors with risk of dementia. JAMA Neurol 2016;73:410.

Katz PO et al: Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013;108:308.

Lazarus B et al: Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. JAMA Intern Med 2016;176:238.

Malfertheiner P et al: Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus report. Gut 2012;61:646.

Medlock S et al: Co-prescription of gastroprotective agents and their efficacy in elderly patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review of observational studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1259.

Scheiman JM: The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. Arthritis Res Ther 2013;15(Suppl 3):S5.

Schubert ML: Gastric secretion. Curr Opin Gastroenterol 2014;30:578.

Sigterman KE et al: Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD002095.

Motility Disorders

Camilleri M et al: Clinical guideline: Management of gastroparesis. Am J Gastroenterol 2013;108:18.

Enweluzo C et al: Gastroparesis: A review of current and emerging treatment options. Clin Exp Gastroenterol 2013;6:161.

Farmer AD: Diabetic gastroparesis: Pathophysiology, evaluation and management. Br J Hosp Med 2012;73:451.

Laxatives

Bharucha AE et al: American Gastroenterological Association Medical Position Statement on constipation. Gastroenterology 2013;144:211.

Brenner DM et al: Chronic constipation. Gastroenterol Clin North Am 2016;45:205.

Brock C et al: Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and management. Drugs 2012;72:1847.

Ford AC et al: Laxatives for chronic constipation in adults. BMJ 2012;345:e6168.

Johnson DA et al: Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: Recommendations from the US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2014;147:903.

Kilgore TW et al: Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: A meta-analysis of randomized controlled trials. Gastrointest Endosc 2011;73:1240.

Linaclotide (Linzess) for constipation. Med Lett Drugs Ther 2012;54:91.

Schey R et al: Lubiprostone for the treatment of adults with constipation and irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2011;56:1619.

Wald A: Constipation: Advances in diagnosis and treatment. JAMA 2016;315:185.

Antidiarrheal Agents

Camilleri M: Bile acid diarrhea: Prevalence, pathogenesis, and therapy. Gut Liver 2015;9:332.

Kent AJ: Pharmacologic management of diarrhea. Gastroenterol Clin N Am 2010; 39:496.

Li Z et al: Treatment of chronic diarrhea. Best Pract Clin Gastroenterol 2012; 26:677.

Drugs Used for Irritable Bowel Syndrome

Chang L et al: 2015 James W. Freston Topic Conference: A renaissance in the understanding and management of irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:e77.

Chey WD et al: Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. Am J Gastroenterol 2012;107:1702.

Ford AC et al: American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol 2014;109(Suppl 1):S2.

Lembo AJ et al: Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. N Engl J Med 2016;374(3):242.

Vazquez RM et al: Linaclotide, a synthetic guanylate cyclase C agonist, for the treatment of functional gastrointestinal disorders associated with constipation. Exp Rev Gastroenterol Hepatol 2011;5:301.

Antiemetic Agents

Basch E et al: Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. J Clin Oncol 2011;29:4189.

Ettinger DS et al: Antiemesis. J Natl Canc Comp Netw 2012;10:456.

Jordan K et al: Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): A comprehensive review. Ann Oncol 2015; 26:1081.

Navarri R et al: Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2016;374:1356.

Navarri R et al: Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2016;375:134.

Drugs Used for Inflammatory Bowel Disease

Bloomgren G et al: Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med 2012;366:20.

Bressler B et al: Clinical guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. Gastroenterology 2015;148:1035.

Casteelle N et al: Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2015;148:1320.

Cheifetz AS et al: Management of active Crohn disease. JAMA 2013;309:2150.

Ford AC et al: Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:644.

Ford A et al: Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107:167.

Ford A et al: Ulcerative colitis. BMJ 2013;346:f432.

Kotlyar DS et al: Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: A meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:847.

Mosli MH et al: Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: A Cochrane systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2015;21:1151.

Ordas I: Ulcerative colitis. Lancet 2012;380:1606.

Pola S et al: Strategies for the care of adults hospitalized for active ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:1315.

Sandborn WJ et al: Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142:257.

Sandborn WJ et al: Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:85.

Sandborn WJ et al: Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:96.

Sandborn WJ et al: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013;369:711.

Terdiman JP et al: American Gastroenterological Association Institute guide on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. Gastroenterology 2013;145:1459.

Pancreatic Enzyme Supplements

Forsmark C: Management of chronic pancreatitis. Gastroenterology 2013; 144:1282.

Whitcomb DC et al: Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. Am J Gastroenterol 2010;105:2276.

Wier HA et al: Pancreatic enzyme supplementation. Curr Opin Pediatr 2011;23:541.

Bile Acids

Hempfling W, Dilger K, Beuers U: Systematic review: Ursodeoxycholic acid—Adverse effects and drug interactions. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:963.

Hirschfield GM et al: Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology 2015;148:751.

Drugs for Portal Hypertension

Ahmed ME: Treatment of portal hypertension. World J Gastroenterol 2012; 18:1166.

Garcia-Tsao G et al: Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. N Engl J Med 2010;362:823.

Drugs for Short Bowel Syndrome

Buchman AL: Teduglutide and short bowel syndrome: Every night without parenteral fluids is a good night. Gastroenterology 2012;143:1416.

Jeppesen PB et al: Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. Gastroenterology 2012;143:1473.

پاسخ مطالعهٔ موردی

اهداف فوری درمان در این زن جوان بهبود علایم درد شکمی، اسهال، کاهش وزن، و خستگی است. سایر اهداف درمانی که به همان اندازه اهمیت دارند عبارتند از کاهش التهاب روده با امید به پیشگیری از پیشرفت به سمت تنگی روده، ایجاد فیستول، و نیاز به جراحی. در حال حاضر یکی از گزینه‌های درمانی، ارتقای درمان وی با تجویز یک دوره آهسته کورتیکواسترویید سیستمیک (نظیر پردنیزون) و کاهش تدریجی دوز آن ظرف ۱۲–۸ هفته به منظور کنترل سریع علایم و التهاب بیمار و همزمان شروع درمان با یک تعدیل‌کننده ایمنی (نظیر آزاتیوپرین یا مرکاپتوپورین) به امید فروکش‌کردن درازمدت بیماری است. اگر ظرف ۶–۳ ماه، بیماری به صورت موفقیت‌آمیزی کنترل نشد، شروع درمان با داروهای ضد TNF توصیه می‌شود. به طور جایگزین، بیماران مبتلا به فرم متوسط تا شدید کرون که درمان با مسالامین را نپذیرفته‌اند ممکن است *با هردوی* داروهای ضد TNF و تعدیل‌کننده ایمنی درمان شوند، چون احتمال فروکش‌کردن بیشتر و نتایج طولانی‌مدت بهتری نسبت به هر کدام به تنهایی دارد.

فصل

۶۳

پتانسیل درمانی و سمی داروهای بدون نیاز به نسخه

Valerie B. Clinard, PharmD, & Robin L. Corelli, PharmD

مطالعهٔ موردی

خانم ۵۵ ساله‌ای با تهوع و استفراغ و شکایت از علائم آنفلوآنزا که در چند روز اخیر آغاز شده به بخش اورژانس مراجعه کرده است. نکات مهم در سابقه پزشکی وی رینیت آلرژیک و کمردرد مزمن بدلیل حادثه سقوط حین انجام کار در ۲ سال قبل می‌باشد. در حال حاضر لوراتادین ۱۰ میلی‌گرم روزانه و Norco 5/325 (هیدروکودون ۵ میلی‌گرم/ استامینوفن ۳۲۵ میلی‌گرم در هر قرص) بصورت ۲ قرص هر ۶ ساعت برای درد مصرف می‌کند. بیمار این‌گونه بیان می‌کند که طی سه روز اخیر از چند داروی بدون نیاز به نسخه (OTC) برای برطرف کردن علائم آنفلوآنزایش استفاده کرده است. این داروها عبارتند از Alka- Seltzer Plus Severe Cold +Flu (بصورت ۲ قرص هر ۴ ساعت طی روز) و Tylenol PM (بصورت ۲ قرص قبل از خواب). وی روزانه ۴-۳ لیوان مشروبات الکلی نیز مصرف می‌کند. علائم حیاتی وی به این شرح است: دمای بدن: ۳۷/۶°c، فشارخون ۱۳۲/۶۴ mmHg، ضربان قلب ۷۸ در دقیقه و تنفس ۱۵ بار در دقیقه. در معاینه فیزیکی تندرنس ربع فوقانی چپ شکم و شواهد هپاتومگالی و نیز زردی خفیف در اسکلرا دارد. نتایج تست‌های آزمایشگاهی بدین صورت است: (حد طبیعی ۳۵- ۱۰ IU/L) ALT 527 IU/L، (حد طبیعی <35 IU/L) AST 425 IU/L و بیلی‌روبین ۲/۹ mg/dL با حد طبیعی ۰/۳- ۱/۰ mg/dL. ترکیبات بدون نیاز به نسخه برای درمان سرماخوردگی و آنفلوآنزا معمولاً حاوی چه داروهایی هستند؟ کدام یک از داروهای OTC احتمالاً در علایم حال حاضر بیمار نقش دارد؟

در ایالات متحده، قانون داروها را به دو گروه تقسیم می‌کند: آنهایی که فروششان فقط محدود به نسخه پزشک است و آنهایی که می‌توان دستورات مصرف ایمن و بی‌خطر آنها توسط عموم را نوشت. مقوله اخیر، داروهای بی‌نسخه یا بدون نیاز به نسخه (Over the counter, OTC) را تشکیل می‌دهد. این داروها شامل مکمل‌ها (ویتامین‌ها، مواد معدنی، داروهای گیاهی) نمی‌شود. این دسته (مکمل‌ها) مربوط به یک سری الزامات تنظیمی دیگر هستند (فصل ۶۴). در سال ۲۰۱۶، مردم امریکا حدود ۳۴ میلیارد دلار جهت داروهای OTC هزینه کردند تا خود طیف وسیعی از مشکلات پزشکی حاد و مزمن را درمان کنند.

واضح است که بسیاری از آنها محصولات قابل مقایسه‌ای هستند ولیکن برای مردم به شکل‌هایی تبلیغ می‌شوند که تصور شود تفاوت‌های چشمگیری بین آنها وجود دارد. به عنوان مثال، بیش از ۱۰۰ محصول ضد درد سیستمیک متفاوت وجود دارد که تقریباً همگی آنها حاوی آسپیرین، استامینوفن، داروهای ضد التهاب غیراستروییدی (NSAIDs) مثل ایبوپروفن یا مجموعه‌ای از این داروها به عنوان اجزاء سازنده اولیه می‌باشند. آنها را با اضافه کردن اجزای مورد سؤال مثل کافئین یا آنتی‌هیستامین‌ها؛ با استفاده از نام‌های تجاری گزیده شده جهت دلالت بر یک مصرف خاص یا قدرت آن("برای زنان"، "آرتریت"، "میگرن"، "ماکزیمم" و "اکسترا") یا با شکل دوز خاص آنها (قرص‌های پوشش‌دار روده‌ای مایعات، قرص‌های ژله‌ای، قرص‌ها و نوارهای متلاشی‌شونده در دهان، محصولات پیوسته رهش، پودرها، و محصولات جوشان) از یکدیگر متفاوت می‌سازند. بر چسب قیمت به همگی این

محصولات تبلیغاتی متصل شده است و در اکثر موارد یک داروی ژنریک ارزان‌تر می‌تواند به همان اندازه مؤثر باشد. احتمالاً می‌توان فرض نمود که مردم از مجموعه وسیع محصولات عرضه شده، سردرگم و گیج گشته و احتمالاً آنهایی را که بیش از همه تبلیغ می‌شود، مورد استفاده قرار خواهند داد.

از سال ۱۹۷۲، FDA درگیر تجدید نظر اصولی در اجزای ترکیبی داروهای OTC، از لحاظ ایمنی و کارایی بوده است. دو نتیجهٔ کلی از این تجدید نظر به دست آمده است: ۱) اجزایی که از هر دو لحاظ مصرف درمانی مورد ادعا، غیرمؤثر یا غیرایمن تشخیص داده شده‌اند، از فرمول محصولات OTC حذف می‌گردند (مثلاً داروهای آنتی‌موسکارینی از داروهای OTC خواب‌آور حذف شده‌اند. آتاپوگلیت و پلی‌کربوفیل هم دیگر نمی‌توانند به عنوان OTC ضد اسهال تجویز شوند) و ۲) داروهایی که سابقاً فقط با نسخه در دسترس بودند، پس از آنکه ایمن بودن مصرف آنها بدون نیاز به نظارت پزشکی مشخص گردید، به داروهای OTC پیوستند (جدول ۱-۶۳). موارد انتقال داروها از لیست داروهای نیازمند نسخه به OTC منجر به افزایش گزینه‌های موجود جهت حفاظت از خود در مصرف‌کننده‌های آمریکایی شده است. اکنون بیش از ۱۰۰ داروی OTC حاوی دوزها و مواد تشکیل‌دهنده فعال در بازار وجود دارد که قبلاً تنها با ارائه نسخه در دسترس بودند. برخی فرآورده‌های OTC دیگر که قبلاً فقط با دوزهای پایین در دسترس بودند، امروزه به صورت فرمولاسیون‌های قوی‌تر و دوزهای اصلی موجود می‌باشند (مثل رانیتیدین ۱۵۰ میلی‌گرمی، فاموتیدین ۲۰ میلی‌گرمی). مثال‌هایی از داروهای دیگر نیازمند نسخه که پتانسیل قرارگیری در گروه OTC در آینده را دارا هستند عبارتند از قرص‌های ضدبارداری خوراکی، داروهای جایگزین نیکوتینی (استنشاق دهانی، اسپری بینی) برای ترک اعتیاد، مهارکننده‌های پمپ‌های پروتونی (پنتوپرازول) جهت سوزش سردل، و آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم غیر آرامش‌بخش (دسلوراتادین، لووسیتریزین) برای از بین بردن آلرژی و یا علایم سرماخوردگی. فرآیند طبقه‌بندی مجدد داروها به عنوان OTC بسیار سخت‌گیرانه و پرهزینه است و فقط برخی داروهای نیازمند نسخه گزینه‌های مناسبی برای این انتقال هستند (مثلاً، یک مصرف‌کننده بتواند خودش مشکل را تشخیص داده و بطور ایمن آن را درمان کند). به عنوان مثال، داروهای پایین‌آورندهٔ کلسترول لواستاتین، و پراواستاتین بر این اساس که نمی‌توان آنها را به صورت بی‌خطر و مؤثر در وضعیت OTC مورد استفاده قرار داد رد شدند. کمیته مشورتی داروهای بدون نسخه بر این باور بود که تشخیص و درمان طولانی‌مدت توسط یک مراقب بهداشتی حرفه‌ای برای درمان هایپرلیپیدمی که یک وضعیت بدون علامت و مزمن اما با عواقب بالقوه تهدیدکننده حیات می‌باشد، ضروری است. به همین ترتیب، آسیکلوویر خوراکی برای تبخال تناسلی عودکننده به عنوان (OTC) پذیرفته نشد، زیرا احتمال تشخیص نادرست توسط بیمار وجود داشته و مصرف نامناسب می‌توانند به افزایش موارد مقاوم منجر گردد.

سه دلیل وجود دارد که چرا آشنایی با این گروه از محصولات دارویی (OTC) برای پزشک مهم می‌باشد. اول این‌که، بسیاری از ترکیبات موجود در این محصولات جهت درمان بیماری‌های شایع مؤثرند و کمک به بیمار در انتخاب یک محصول دارویی بی‌خطر و مؤثر، مهم است. از آنجا که بیمه‌های سلامت پزشکان را تشویق می‌کنند که هزینه داروهای تجویز شده را محدود نمایند، بسیاری از پزشکان شروع به توصیه درمانهای OTC مؤثر به بیماران خود می‌کنند زیرا این داروها به ندرت تحت پوشش بیمه می‌باشند. ثانیاً، بسیاری از ترکیبات فعال موجود در داروهای OTC ممکن است اختلالات طبی موجود را وخامت بخشند یا با داروهای نسخه شده تداخل نمایند (فصل ۶۶ را ملاحظه کنید، بخش تداخلات مهم دارویی و مکانیسم‌های آنها). سرانجام، مصرف غیر صحیح یا سوء مصرف محصولات OTC می‌تواند عملاً عوارض طبی قابل‌ملاحظه ایجاد کند. به عنوان مثال، فنیل پروپانول آمین که یک داروی مقلد سمپاتیک موجود در بسیاری از محصولات دارویی سرماخوردگی، آلرژی، و کنترل وزن بوده، براساس گزارشاتی از افزایش خطر سکته هموراژیک توسط FDA از بازار جمع‌آوری شد. دکسترومتورفان، که یک ضد سرفه موجود در اکثر داروهای سرماخوردگی و سرفه است، به طور افزایش‌یابنده در دوزهای بالا (> ۵-۱۰ برابر بیشتر از دوز ضد سرفه) توسط جوانان برای اثرات توهم‌زایش مورد سوء مصرف قرار گرفته است. با این‌که عوارض جانبی شدید در مصرف بیش از حد ولی تنهای دکسترومتورفان به ندرت دیده می‌شود، بسیاری از محصولات حاوی دکسترومتورفان دارای اجزای دیگری (استامینوفن آنتی‌هیستامین‌ها و مقلدهای سمپاتیک) می‌باشند که می‌توانند در دوزهای بالا کشنده باشند. گاهی افراد از دوزهای بالای لوپرامید برای ایجاد نشئگی مشابه اوپیوئید و یا خوددرمانی علائم ترک اوپیوئید استفاده می‌کنند. لوپرامید در دوزهای زیاد ممکن از سد خونی- مغزی عبور کرده و وضعیت روانی تغییر یافته و دپرسیون تنفسی ایجاد کند. به‌علاوه، در دوزهای بالاتر از دوز درمانی می‌تواند آریتمی‌های بطنی را القا کند. سودوافدرین، یک ضد احتقان موجود در بسیاری از داروهای سرماخوردگی OTC، در ساختن غیرمجاز متامفتامین‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. آگاهی عمومی نسبت به این محصولات دارویی و فرمول ترکیبی آنها، پزشکان را

جدول ۱-۶۳. داروهای گزینش شده که در سال‌های ۲۰۱۷-۲۰۰۶ توسط FDA از لیست داروهای نیازمند نسخه به OTC منتقل شده‌اند.

اجزاء	اندیکاسیون (دسته دارویی)	سال انتقال به لیست OTC	مثال محصول تک جزئی
آداپالن	آکنه (رتینوئید موضعی)	۲۰۱۶	Differin Gel
بودزونید	رینیت آلرژیک (گلوکوکورتیکوئید موضعی)	۲۰۱۵	Rhinocort Allergy Spray
ستیریزین	تب یونجه/ آلرژی‌های دستگاه تنفسی فوقانی (آنتی-هیستامین)	۲۰۰۷	Zyrtec
ازومپرازول	کاهنده اسید (مهارکننده پمپ پروتون)	۲۰۱۴	Nexium 24 hour
فکسوفنادین	تب یونجه/ آلرژی‌های دستگاه تنفسی فوقانی (آنتی-هیستامین)	۲۰۱۱	Allergy 12 hour, Allergy 24 hour
فلوتیکازون	رینیت آلرژیک (گلوکوکورتیکوئید موضعی)	۲۰۱۴	Flonase Allergy Relief, Flonase Sensimit Allergy Relief
کتوتیفن	خارش چشم‌ها (آنتی‌هیستامین چشمی)	۲۰۰۶	Alaway, Zaditor
لانسوپرازول	کاهنده اسید (مهارکننده پمپ پروتون)	۲۰۰۹	Prevacid 24 hour
لووستیریزین	تب یونجه/ آلرژی‌های دستگاه تنفسی فوقانی (آنتی-هیستامین)	۲۰۱۷	Xyzal
اورلیستات	کمک به کاهش وزن (مهارکننده لیپاز)	۲۰۰۷	Alli
اکسی‌بوتینین	مثانه‌ی بیش‌فعال (آنتی‌کولینرژیک تراپوستی)	۲۰۱۳	Oxytrol for women
پلی‌اتیلن گلیکول	یبوست (ملین اسموتیک)	۲۰۰۶	MiraLax
تریامسینولون	رینیت آلرژیک (گلوکوکورتیکوئید موضعی)	۲۰۱۳	Nasacort Allergy 24 hour

قادر خواهد ساخت تا پتانسیل ایجاد مشکلات مربوط به مصرف داروهای OTC در بیمارانشان را کامل‌تر درک کنند.

جدول ۲-۶۳ نمونه‌هایی از محصولات OTC را ذکر نموده که می‌توان به نحو مؤثری جهت درمان مشکلات طبی که به طور شایع در بیماران سرپایی مشاهده می‌شود، به کار برد. گزینش یک جزء دارویی نسبت به سایرین، ممکن است در بیماران دچار اختلالات طبی خاص یا آنها که برخی داروهای نسخه شده را نیز مصرف می‌کنند، مهم باشد. این مطالب در سایر فصول کتاب، کاملاً شرح داده شده‌اند. توصیه‌های ذکر شده در جدول ۲-۶۳ براساس کارآیی ترکیبات تشکیل‌دهنده و براساس اصول مطرح شده در پاراگراف‌های ذیل، بنا نهاده شده‌اند:

۱. محصول دارویی را انتخاب کنید که از لحاظ اجزاء تشکیل‌دهنده و شکل دوز مصرفی، ساده‌ترین فرمولاسیون را داشته باشد. عموماً، فرآورده‌های دارای یک دارو، ارجح می‌باشند. محصولات ترکیبی حاوی دوزهای مؤثر بعضی اجزا و دوزهای کمتر از حد درمانی دیگر اجزا هستند. علاوه بر این، ممکن است طول مدت اثر اجزا متفاوت باشد و همیشه این احتمال وجود دارد که پزشک یا بیمار از وجود اجزای فعال معین در فرآورده، بی‌اطلاع باشند.

۲. محصول دارویی را انتخاب کنید که حاوی دوز درمانی مؤثری باشد.

۳. برچسب فرآورده را به دقت بخوانید تا مشخص شود که کدام یک از محتویات آن براساس علایم و وضعیت زمینه‌ای سلامت بیمار و آنچه در مورد داروهای مصرفی بیمار می‌دانید مناسب است. زیرا بسیاری از داروها با یک نام تجاری مشابه حاوی فرآورده‌های مختلفی هستند که کاربردهای متفاوتی نیز دارند. مثلاً چندین محصول (با اجزای فعال مختلف) از نام تجاری Allegra استفاده می‌کنند. شامل Allegra Allergy (فکسوفنادین)، Allegra-D (فکسوفنادین و سودوافدرین) و کرم ضد خارش Allegra (آلانتوئین و دیفن‌هیدرامین).

۴. در صورت موجود بودن محصول ژنریک، مصرف آن را توصیه کنید.

۵. نسبت به ادعاهای تبلیغاتی که برتری خاص محصولی را نسبت به محصولات مشابه اعلام می‌نمایند، آگاه باشید.

۶. در کودکان، دوز مصرفی، شکل دارو و خوش‌طعم بودن محصول دارویی، از ملاحظات عمده به شمار می‌آیند.

از اجزا و ترکیبات معینی در محصولات دارویی OTC می‌بایست در بیماران مشخصی احتراز شده یا مصرف آن با احتیاط

جدول ۲ - ۶۳. اجزای دارای کارآیی شناخته‌شده در داروهای OTC

گروه دارویی OTC	نام ژنریک (مثال تجاری)	کاربرد روی برچسب دارویی	هشدارها	ملاحظات
کاهنده‌های اسید (آنتاگونیست-های H_2)	سایمتیدین (Tagamet HB) فاموتیدین (Pepcid AC) رانیتیدین (Zantac 75, Zantac 150)	پیشگیری و درمان سوزش سردل ناشی از سوء هاضمه اسیدی	موارد اجتناب از مصرف: کودکان کمتر از ۱۲ سال؛ اگر بیمار هنگام بلع غذا احساس درد یا سختی می‌کند؛ استفراغ خونی یا مدفوع خونی یا سیاه؛ به همراه یک کاهنده اسید دیگر؛ اگر علائم شامل سوزش سردل به همراه احساس سبکی سر، تعریق، گیجی یا درد قفسه سینه باشد؛ جهت درمان به مدت بیشتر از ۱۴ روز. عوارض ناخواسته عبارتند از: تهوع، برآشفتگی، سردرد، گیجی، ژنیکوماستی (سایمتیدین، نادر)	• برای جلوگیری از علائم ۶۰-۳۰ دقیقه قبل از غذا یا نوشیدنی که سوزش سردل ایجاد می‌کند، مصرف شود. • سایمتیدین می‌تواند غلظت سرمی تئوفیلین، وارفارین و فنی‌توئین را افزایش دهد.
کاهنده‌های اسید (مهارکننده‌های پمپ پروتون)	ازومپرازول (Nexium 24 hour) لانزوپرازول (Prevacid 24 hour) اومپرازول (Prilosec OTC)	درمان سوزش سردل مکرر (در هفته ۲ روز یا بیشتر رخ دهد).	موارد اجتناب از مصرف: کودکان کمتر از ۱۸ سال؛ اگر بیمار هنگام بلع غذا احساس درد یا سختی می‌کند؛ استفراغ همراه با خون، مدفوع خونی یا سیاه؛ اگر علائم شامل سوزش سردل به همراه احساس سبکی سر، تعریق، گیجی یا درد قفسه سینه باشد؛ جهت درمان به مدت بیشتر از ۱۴ روز. عوارض ناخواسته عبارتند از: تهوع، برآشفتگی، سردرد، درد شکم، تهوع، اسهال و نفخ	• جهت بهبود سریع علائم کاربرد ندارد (این محصولات برای تأثیر کامل به ۴-۱ روز زمان نیاز دارند) • همراه با آب قبل از شروع غذا در صبح مصرف شود. • بیماران می‌توانند یک دوره ۲ هفته‌ای درمان را هر ۴ ماه یکبار تکرار کنند. • درمان با PPI می‌تواند ریسک اسهال مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل و خطر شکستگی را افزایش دهد. • ازومپرازول، لانزو پرازول و اومپرازول می‌توانند با این داروها تداخل کنند: وارفارین، کلوپیدوگرل، دیازپام سیلوستازول، داروهای ضد قارچ، دیگوکسین، تاکرولیموس، داروهای ضد HIV

جدول ۲- ۶۳. اجزای دارای کارآیی شناخته‌شده در داروهای OTC (ادامه)

گروه دارویی OTC	نام ژنریک (مثال تجاری)	کاربرد روی برچسب دارویی	هشدارها	ملاحظات
محصولات آلرژی	کلرفنیرامین (Chlor-Trimeton) کلماستین (Tavist Allergy) سیتریزین (Zyrtec) دیفن هیدرامین (Benadryl Allergy) فکسوفنادین (Allergy 12 hour, Allergy 24 hour) لووسیتریزین (Xyzal) لوراتادین (Alavart, Claritin)	بهبود موقتی علائم زیر ناشی از تب یونجه یا آلرژی‌های دستگاه تنفسی فوقانی: عطسه، آبریزش بینی، خارش و اشک‌ریزش چشم‌ها، خارش بینی یا گلو.	موارد اجتناب از مصرف: کودکان کمتر از ۲ سال؛ به همراه سایر آرام‌بخش‌ها و الکل. زیرا اثر آرام‌بخش ممکن است تقویت شود. هنگام رانندگی یا کار با ماشین‌آلات احتیاط شود. عوارض ناخواسته عبارتند از: خواب‌آلودگی، گیجی، خستگی، تهوع و احتباس ادراری. آنتی‌هیستامین‌ها در بسیاری از داروهایOTC به‌همراه ضددردها، ضد احتقان‌ها و خلط‌آورها بکار رفته‌اند. به قسمت هشدارها برای هر فرمولاسیون مراجعه شود.	• در بین آنتی‌هیستامین‌ها، دیفن هیدرامین بیشترین اثر آرام‌بخشی را دارد. • پیش از استفاده در کودکان ۱۱-۲ سال برچسب محصول را مطالعه کنید. • آنتی‌هیستامین‌های نسل اول (کلرفنیرامین، کلماستین، دیفن هیدرامین) می‌توانند باعث تحریک‌پذیری در اطفال شوند. • آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم (سیتریزین، فکسوفنادین، لووستیریزین، لوراتادین) دارای حداقل آثار آنتی کولینرژیک هستند و احتمال آرام‌بخشی در اثر مصرف آنها کمتر است.
داروهای ضداسید	آلومینیوم هیدروکسید (فقط ژنریک) کلسیم کربنات (Tums) منیزیم هیدروکسید (شیر منیزی) سدیم بی‌کربنات/ اسید سیتریک (-Alka SeltzerHeartburn) آلومینیوم هیدروکسید/ منیزیوم هیدروکسید/ سایمتیکون (Maalox, Mylanta)	بهبود موقتی ناراحتی معده‌ی همراه با سوزش سردل، سوء هاضمه اسیدی و ترش کردن معده. محصولات حاوی سایمتیکون برای بهبود علائم گاز، فشار و نفخ بکار می‌روند.	در این بیماران از مصرف اجتناب شود: مبتلایان به نارسایی کلیوی (محصولات آلومینیوم و سدیم)؛ نارسایی قلبی یا فشار خون بالا (محصولات حاوی سدیم) عوارض ناخواسته شامل: اسهال (داروهای منیزیومی) و یبوست (محصولات حاوی آلومینیوم)	• ترکیبات حاوی منیزیوم و آلومینیوم در یک محصول با احتمال کمتری اسهال یا یبوست ایجاد می‌کنند و توانایی خنثی‌سازی بالایی دارند. • در صورت استفاده طولانی مدت، داروهای ضد اسید می‌توانند منجر به "ریباند اسید" شوند (ترشح بیش از حد و پارادوکسیکال اسید، مرتبط با سطوح افزایش یافته‌ی گاسترین). • داروهای ضداسید می‌توانند جذب داروهای نسخه شده بسیاری را بطور چشمگیری کاهش دهند.

جدول ۲-۶۳. اجزای دارای کارآیی شناخته‌شده در داروهای OTC (ادامه)

گروه دارویی OTC	نام ژنریک (مثال تجاری)	کاربرد روی برچسب دارویی	هشدارها	ملاحظات
ضددردها و تب‌برها	استامینوفن (Tylenol) داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) آسپیرین (Ecotrin) ایبوپروفن (Advil, Motrin IB) ناپروکسن (Aleve)	کاهش موقت تب و بهبود موقت دردهای جزئی و سردردها	استامینوفن: موارد اجتناب از مصرف: به همراه سایر داروهای حاوی استامینوفن؛ در بیمارانی که روزانه ۳ تا یا بیشتر نوشیدنی الکلی مصرف می‌کنند، بدلیل ریسک افزایش‌یافتهٔ آسیب شدید کلیوی. عوارض ناخواسته شامل: خواب‌آلودگی، سمیت کبدی (مرتبط با دوز)، سمیت کلیوی (با استفاده بیش از حد طولانی-مدت)، واکنش‌های حساسیت بیش از حد (نادر) آسپیرین و سایر NSAIDها: در این بیماران از مصرف اجتناب شود: اختلالات زمینه‌ای خونریزی گوارشی، نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی؛ نارسایی کبدی؛ در کودکان یا نوجوانانی که علائم شبه آنفلوآنزا و یا علائم آبله مرغان دارند بدلیل ریسک افزایش یافته سندرم Reye (فقط آسپیرین) عوارض ناخواسته شامل: دیس‌پپسی، تهوع، زخم معده، زخم دوازدهه، نارسایی کلیوی، واکنش‌های افزایش حساسیت (نادر)، وزوز گوش (مرتبط با دوز در مصرف آسپیرین)	استامینوفن: • حداکثر دوز توصیه شده برای بزرگسال به عنوان OTC ‏۳۰۰۰ mg /۲۴h است. (۴۰۰۰ mg /۲۴ h تحت نظارت پزشک) • بسیاری از محصولات ممکن است حاوی استامینوفن باشند که می‌تواند منجر به استفاده بیش از حد غیرعمدی شود. آسپیرین و سایر NSAIDها: • استفاده می‌تواند خطر خونریزی شدید گوارشی را در این افراد افزایش دهد. ۶۰ سال و بالاتر؛ مبتلا به زخم پپتیک یا ناهنجاری‌های انعقادی؛ مصرف‌کنندگان داروهای ضدانعقاد، کورتیکواستروئیدها و یا سایر NSAID ها؛ کسانی که ۳ تا یا بیشتر نوشیدنی الکلی در روز استفاده می‌کنند؛ کسانی که دارو را با مدت طولانی‌تری از آنچه تجویز شده استفاده کنند. • حداکثر دوز توصیه شده برای بزرگسال به عنوان OTC: آسپیرین (۳۹۰۰ mg)؛ ایبوپروفن (۱۲۰۰ mg)؛ ناپروکسن (۶۶۰ mg) • ممکن است کارآیی داروهای درمان فشار خون بالا را کاهش دهند. • استفاده ممتد و طولانی‌مدت ایبوپروفن می‌تواند خطر انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی را افزایش دهد. • استفاده زیاد یا منظم ایبوپروفن ممکن است با آثار حفاظت‌کنندهٔ قلبی آسپیرین تداخل کند.

جدول ۲- ۶۳. اجزای دارای کارآیی شناخته‌شده در داروهای OTC (ادامه)

گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC
داروهای ضد اسهال	بیسموت ساب‌سالیسیلات (Kaopectate, Pepto- Bismol) لوپرامید (ImodiumA-D)	برای کنترل علائم اسهال (از جمله اسهال مسافران) محصولات حاوی بیسموت برای بهبود علائم ناراحتی معده (سوءهاضمه، سوزش سردل، تهوع، نفخ) نیز بکار می‌روند.	محصولات حاوی بیسموت: اجتناب از مصرف در این بیماران: در حال مصرف داروهای دارای سالیسیلات هستند؛ به آسپیرین آلرژی دارند؛ اختلالات خونریزی‌دهنده دارند؛ بیماری زخم پپتیک دارند؛ مدفوع سیاه یا خونی دارند؛ کودکان یا نوجوانانی که علائم آبله مرغان یا شبه آنفلوآنزا را دارند، بدلیل ریسک افزایش‌یافته سندرم Reye عوارض ناخواسته عبارتند از: تغییررنگ مدفوع (سیاه، قیری)، تغییررنگ زبان (تیره شدن)، وزوز گوش (مرتبط با دوز می‌باشد و در صورت تجویز همزمان آسپیرین احتمال آن افزایش می‌یابد) لوپرامید: اجتناب از مصرف در: کودکان کمتر از ۱۲ سال؛ بیمارانی که مدفوع تیره یا سیاه دارند عوارض ناخواسته عبارتند از: درد شکم، تهوع، یبوست، خواب آلودگی، گیجی، خشکی دهان	• داروهای ضد اسهال اگر اسهال همراه با تب > ۳۷/۲°C یا وجود خون یا موکوس در مدفوع باشد، نباید به کار بروند. • محصولات حاوی بیسموت می‌توانند به عنوان جزئی از درمان ترکیبی برای ریشه‌کنی هلیکوباکترپیلوری بکار روند. • لوپرامید که یک اوپیوئید صناعی است یک ماده کنترل شده در نظر گرفته نمی‌شود، اما گاهی در دوزهای بالا جهت اثرات شبیه اوپیوئید سرخوشی‌آور مورد سوءمصرف قرار می‌گیرد.

جدول ۲-۶۳. اجزای دارای کارآیی شناخته‌شده در داروهای OTC (ادامه)

گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC
داروهای ضدقارچ موضعی	بوتنافین (Lotrimin Ultra) کلوتریمازول (Lotrimin Antifungal) میکونازول (Desenex, Lotrimin AF) تربینافین (Lamisil AT) تولنفتات (Tinactin)	خارش، سوزش، پوسته پوسته شدن، ساییدگی پوست و احساس ناراحتی ناشی از قارچ انگشتان پا (پای ورزشکاران)، عفونت قارچی کشاله ران (خارش ورزشکار) و قارچ کچلی سر (ringworm) را بهبود می‌بخشد.	فقط برای استعمال خارجی. از تماس دارو با چشم‌ها، بینی، دهان یا سایر غشاهای مخاطی اجتناب شود. موارد اجتناب از مصرف، کودکان کمتر از ۲ سال(کلوتریمازول، میکونازول، تولنفتات) یا کودکان کمتر از ۱۲ سال (بوتنافین، تربینافین) عوارض ناخواسته شامل: اریتم، تحریک، خارش،سوزش	• برای درمان پای ورزشکاران، محصول را در فضای بین انگشتان پا استفاده کرده و کفش و جوراب روزانه عوض شود.
داروهای ضدقارچ (واژینال)	کلوتریمازول (Gyne- Lotrimin) میکونازول (Moinistat-1, Moinistat-3, Moinistat-7, Vagistat-3) تیوکونازول (Moinistat-1 1- Day, Vagistat-1)	درمان عفونت‌های مخمر (کاندیدیازیس) واژینال و تسکین خارش و تحریک‌پذیری وولو خارجی مرتبط با عفونت‌های مخمری	فقط برای استفاده واژینال. اجتناب از مصرف در موارد زیر: کودکان کمتر از ۱۲ سال؛ اگر بیمار بطور همزمان دارای درد پایین شکم، پشت یا شانه و یا تب و لرز، تهوع، استفراغ و یا ترشح واژینال بدبو می‌باشد؛ به همراه تامپون، دوش واژینال یا مواد کشنده‌ی اسپرم یا سایر محصولات واژینال. عوارض ناخواسته شامل: سوزش و خارش واژینال، تورم و درد واژینال	• داروهای ضد قارچ واژینال موضعی باید تنها برای درمان کاندیدیاز وولوواژینال راجعه در زنان سالم و غیرباردار که در موارد قبلی توسط یک پزشک بیماری‌شان تشخیص داده شده بکار روند. • اگر علائم بعد از ۳ روز مصرف بهتر نشوند و یا بعد از ۷ روز درمان همچنان باقی باشند باید درمان قطع شود. • محصولات واژینال (ترجیحاً درمان ۷ روزه) را می‌توان در زنان باردار استفاده کرد. • محصولات دارای نام تجاری مشابه ممکن است حاوی داروهای ضدقارچ متفاوتی باشند، برچسب و دستورالعمل استفاده را با دقت بخوانید. • کاندوم‌ها و دیافراگم‌ها ممکن است در تماس با این داروها آسیب ببینند و قادر به جلوگیری از بارداری یا انتقال بیماری‌های منتقله از راه جنسی نباشند.

جدول ۲-۶۳. اجزای دارای کارآیی شناخته‌شده در داروهای OTC (ادامه)

گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC
داروهای ضدسرفه	دکسترومتورفان (Delsym, Rubitussin Cough, Vicks 44)	تسکین موقت سرفه‌ی ناشی از تحریک جزئی گلو و برونش‌ها بدلیل سرماخوردگی یا محرک‌های استنشاق شده	موارد اجتناب از مصرف: حین مصرف داروهای مهارکننده مونوآمین-اکسیداز (MAOI) و تا دو هفته بعد از قطع مصرف آنها. استفاده محتاطانه در بیماران مبتلا به سرفه مزمن که در وضعیت‌های سیگار کشیدن، آسم و آمفیزم رخ می‌دهد و نیز در بیمارانی که سرفه‌شان همراه با تولید موکوس است. عوارض ناخواسته عبارتند از: کنفوزیون، هیجان‌زدگی، تحریک‌پذیری، عصبی بودن، سندرم سروتونین (ناشایع)	• دکسترومتورفان یک هم نوع غیراوپیوئیدی لوورفانول بدون خواص ضد درد یا اعتیادآور می‌باشد. فراهم‌کنندگان مراقبت‌های سلامت باید نسبت به مشکلات ناشی از استفاده اشتباه یا سوء استفاده از آن آگاه باشند. • اغلب در محصولات ترکیبی و به همراه آنتی‌هیستامین‌ها، ضداحتقان‌ها و خلط‌آورها بکار می‌رود. • اگر علائم ظرف ۷ روز مصرف دارو بهبود نمی‌یابند و یا علائم قبلی با تب، بثورات یا سردرد پایدار همراه باشند به ارائه‌دهنده خدمات سلامت اطلاع دهید.
داروهای ضداحتقان موضعی (داخل بینی)	اکسی‌متازولین (Afrin, Mucinex, Full Force, Vicks Sinex)	تسکین موقت احتقان بینی ناشی از سرماخوردگی، تب یونجه، آلرژی‌های سیستم تنفسی فوقانی و یا احتقان و فشار سینوس	بیشتر از ۳ روز استفاده نشود. در این بیماران با احتیاط مصرف شود: مبتلایان به بیماری قلبی؛ فشار خون بالا؛ بیماری تیروئید؛ دیابت؛ مشکل در ادرار کردن بدلیل بزرگی پروستات. عوارض ناخواسته شامل: عطسه، سوزش، گزگز، خشکی و آبریزش بینی	• داروهای طولانی اثر (محصولات حاوی اکسی متازولین) عموماً ترجیح داده می‌شوند. • برای اجتناب از احتقان ریباند بینی (بدتر شدن یا تکرار علائم احتقان) از ضد احتقان‌های موضعی نباید بیش از ۳ روز استفاده کرد.
داروهای ضداحتقان	فنیل‌افرین (Sudafed PE) سودوافدرین (Sudafed)	تسکین موقت فشار و احتقان سینوس. احتقان بینی ناشی از سرماخوردگی، تب یونجه و سایر آلرژی‌های سیستم تنفسی فوقانی را بطور موقت تسکین می‌دهد.	اجتناب از مصرف در: بیمارانی که MAOI مصرف می‌کنند و تا ۲ هفته پس از توقف MAOI. در مبتلایان به بیماری قلبی؛ فشار خون بالا؛ بیماری تیروئید؛ دیابت؛ اشکال در ادرار کردن بدلیل بزرگی پروستات با احتیاط مصرف شود. عوارض ناخواسته شامل: آریتمی‌ها؛ تاکی‌کاردی؛ فشار خون بالا؛ اضطراب؛ سردرد؛ گیجی؛ ترمور؛ بی‌خوابی	• ممکن است در ترکیب با محصولات آنتی‌هیستامین، ضدسرفه خلط‌آور و ضددرد بکار رفته باشد. • محصولات سودوافدرین گسترده رهش در کودکان کمتر از ۱۲ سال نباید مصرف شود. • طبق قوانین فدرال جهت ممانعت از تولید غیرقانونی متامفتامین‌ها، تمام محصولات حاوی سودوافدرین باید در کمدهای قفل‌دار یا پشت پیشخوان داروخانه نگهداری شوند و تنها در مقادیر محدود و پس از ارائه کارت شناسایی عکس‌دار و ثبت‌نام افراد در لیست به آنها فروخته می‌شوند.

جدول ۲- ۶۳. اجزای دارای کارآیی شناخته‌شده در داروهای OTC (ادامه)

گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC
داروهای خلط‌آور	گایافنزین (Mucinex)	استفاده جهت کمک به شل کردن phlegm (موکوس) و ترشحات رقیق برونشی برای خلط‌دارتر کردن سرفه	اجتناب از مصرف در کودکان کمتر از ۲ سال عوارض ناخواسته شامل: تهوع، استفراغ، درد شکم و گیجی	• تنها خلط‌آور بدون نیاز به نسخه که توسط FDA ایمن و مؤثر شناخته شده است. • اغلب در محصولات ترکیبی به همراه آنتی‌هیستامین‌ها، ضداحتقان‌ها و ضدسرفه‌ها بکار می‌رود. • برای کسب بهترین نتیجه به همراه مقدار زیادی مایعات مصرف شود. • در موارد مصرف جهت مراقبت از خود، از قرص‌های گسترده رهش در اطفال کمتر از ۱۲ سال استفاده نشود.
ملین‌ها	حجم‌افزاها پلی‌کربوفیل، پسیلیوم و متیل سلولز (Citrucel, Fibercon, Metamucil) هیپراسموتیک‌ها: گلیسرین (شیاف Fleet Glycerin) پلی‌اتیلن گلیکول ۳۳۵۰ (Miralax) نرم‌کننده‌های مدفوع: دوکوزات سدیم (Colace, Dulcolax) دوکوزات کلسیم (Surfak) ملین‌های محرک: بیزاکودیل (Dulcolox,Ex-Lax) سنا (Senokot) ملین‌های سالین: سدیم فسفات (Fleet enema)	تسکین موقت یبوست گذرا و نامنظمی در دفع	حجم‌افزاها در بیماران که دچار سختی در بلع هستند بکار نرود. پلی‌اتیلن گلیکول ۳۳۵۰ در مبتلایان به بیماری کلیوی بکار نرود. عوارض ناخواسته شامل: تهوع، نفخ شکمی، کرامپ، باد روده نرم‌کننده‌ی مدفوع: در بیمارانی که روغن‌های معدنی مصرف می‌کنند اجتناب شود. محرک‌ها: عوارض ناخواسته عبارتند از: ناراحتی معده، سوزش رکتال و کرامپ خفیف ملین‌های سالین: در هر دوره ۲۴ ساعته تنها یکبار از آنها استفاده شود. در بیمارانی که رژیم غذایی محدود از نظر سدیم دارند و بیمارانی که بیماری کلیوی دارند با احتیاط مصرف شود. تمام ملین‌ها: در تمام بیمارانی که تغییر ناگهانی در عادات اجابت مزاج داشته‌اند که بیشتر از ۲ هفته طول کشیده؛ بیمارانی که دچار درد شکم، تهوع و استفراغ هستند با احتیاط استفاده شوند.	• ایمن‌ترین ملین‌ها برای استفاده طولانی‌مدت عبارتند از: حجم‌افزاها و نرم‌کننده‌ی مدفوع • حجم‌افزاهایی که به شکل پودری هستند باید با میزان کافی مایعات استفاده شوند تا هم اثر بهینه داشته باشند و هم از خفگی اجتناب شود.

جدول ۲ - ۶۳. اجزای دارای کارآیی شناخته‌شده در داروهای OTC (ادامه)

گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC
داروهای بارداری‌های اورژانسی	لوونورژسترل (Plan B one- step)	جهت جلوگیری از بارداری بدنبال رابطه جنسی محافظت نشده و یا شکست احتمالی روش ضدبارداری	در موارد بارداری قطعی یا احتمالی از مصرف آن اجتناب شود. عوارض ناخواسته شامل: خونریزی قاعدگی شدیدتر، تهوع، درد پایین شکم، خستگی، سردرد، گیجی، تندرنس پستان	• جهت زنان با سن کمتر از ۱۷ سال فقط در صورت ارائه نسخه قابل دسترسی است. • بعد از یک رابطه جنسی محافظت نشده باید طی ۷۲ ساعت و در اولین فرصت مصرف شود. • در صورت بروز استفراغ تا ۲ ساعت بعد از مصرف دارو، ممکن است نیاز به تکرار دوز باشد. • پس از استفاده از آن از یک روش جلوگیری از بارداری پشتیبان استفاده شود. بیمارانی که از روش‌های ضد بارداری خوراکی بطور منظم استفاده می‌کنند نیز باید از روش جلوگیری پشتیبان مانند کاندوم، تا زمان شروع سیکل ماهانه بعدی بهره بگیرند.
درمان‌های کمکی برای ترک سیگار	آدامس نیکوتین پولاکریلکس (Nicorette) قرص لوزی شکل نیکوتین پولاکریلکس (Nicorette) Patch ترادرمی نیکوتین (Nicoderm CQ)	علائم ترک (شامل میل به نیکوتین) را که مرتبط با ترک سیگار کشیدن است کاهش می‌دهد.	موارد اجتناب از مصرف: کودکان کمتر از ۱۸ سال؛ زنان باردار و شیرده؛ افراد مبتلا به بیماری مفصل تمپورومندیبولار (فقط آدامس)؛ افرادی که به نوار چسب حساسیت دارند (فقط patch)؛ در بیمارانی که سابقه بیماری‌های پوستی (اگزما، پسوریازیس، درماتیت اکتوپیک) دارند از patch با احتیاط استفاده شود. آدامس: عوارض ناخواسته: درد فک، سکسکه، دیس-پپسی، تحریک دهان و گلو، تهوع، استفراغ، احساس سبکی سر. قرص لوزی شکل[1]: عوارض ناخواسته: تحریک دهان، تهوع، سکسکه، سرفه، سوزش سردل، سردرد، گلودرد، گیجی. Patch ترادرمی: عوارض ناخواسته: واکنش‌های پوستی موضعی (اریتم، خارش، سوزش)، سردرد و اختلالات خواب (بی خوابی، رویاهای غیرطبیعی و خیلی واضح)	• محصولات جایگزین کننده‌ی نیکوتین علاوه بر حمایت رفتاری میزان ترک طولانی‌مدت سیگار را (در مقایسه با دارونما)دوبرابر می-کنند. • محصولات جایگزین کنند نیکوتین را می‌توان به صورت ترکیبی به کار برد تا میزان ترک طولانی‌مدت افزایش یابد. • Patch ممکن است به بهبود پذیرش درمان کمک کند (دوز یک بار در روز) • در صورت وجود آلرژی به سویا (دانه‌های سویا) از قرص لوزی شکل استفاده نشود.

1. Lozenge

جدول ۲-۶۳. اجزای دارای کارآیی شناخته‌شده در داروهای OTC (ادامه)

گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC	گروه دارویی OTC
درمان مثانه بیش‌فعال	سیستم ترادرمی اکسی بوتینین (Oxytrol for women)	درمان مثانه بیش‌فعال در زنانی که علائم بی‌اختیاری ادرار فوریتی و فوریت در دفع ادارار و تکرار ادرار را برای حداقل ۳ ماه داشته باشند.	موارد اجتناب از مصرف: مردان؛ زنان کمتر از ۱۸ سال؛ بیمارانی که علائمی از عفونت مجرای ادراری دارند (درد یا سوزش هنگام دفع ادرار، خون در ادرار، درد در ناحیه lower back که توجیهی ندارد؛ ادرار کدر یا بدبو).	• زنان باید قبل از مصرف این محصول با پزشک‌شان راجع به علائم خود مشورت کنند. • زنانی که فقط هنگام سرفه، عطسه یا خندیدن دچار دفع ادرار تصادفی می-شوند احتمالاً دچار بی‌اختیاری استرسی هستند؛ این محصول در این صورت مؤثر نخواهد بود. • فرمولاسیون patch بدون نیاز به نسخه حاوی همان دوز داروی نسخه‌ای است. • هر ۴ روز یکبار یک patch باید به ناحیه شکم، یا باسن چسبانده شود. و هر بار سمت عوض شود.
شپش‌کش‌ها (درمان شپش)	پرمترین (Nix) پیرترین‌ها به همراه پیپرونیل بوتوکسید (RID)	درمان شپش سر (محصولات حاوی پرمترین)؛ و شپش پوبیس و بدن (محصولات حاوی پیپرونیل بوتوکسید)	فقط برای استعمال خارجی. موارد اجتناب از مصرف: کودکان زیر ۲ سال؛ نزدیک چشم‌ها؛ داخل بینی، دهان یا واژن؛ روی شپش در ابرو یا مژه‌ها. عوارض ناخواسته: خارش و قرمزی در ناحیه استعمال دارو	• استفاده مناسب نیازمند بررسی دقیق و کاربرد کامل داروها (۱۰ دقیقه) به ناحیه‌های درگیر می‌باشد. • بدنبال استعمال، شپش‌ها و تخم‌ها باید توسط یک شانه دندانه ریز خارج شوند. • شپش‌های زنده را می‌کشد (نوروتوکسیک) اما بر تخم‌ها مؤثر نیست. بنابراین این فرآیند را ۱۰-۷ روز بعد جهت کشتن شپش‌هایی که به تازگی از تخم خارج شده‌اند تکرار کنید. • لباس‌ها، ملحفه‌ها و همه مواردی که فرد آلوده به مدت ۲ روز قبل از دریافت درمان پوشیده بود باید با استفاده از سیکل آب داغ (۵۵°C) شسته شده و توسط سیکل حرارت بالا خشک شوند.
تسهیل کننده-های خواب	دیفن هیدرامین (Nytai,Sominex) داکسیلامین (Unisum)	آسان‌تر کردن به خواب رفتن	موارد اجتناب از مصرف سن کمتر از ۱۲ سال؛ به همراه الکل و سایر آنتی‌هیستامین‌ها یا آرام‌بخش‌ها؛ افراد مبتلا به گلوکوم زاویه بسته؛ مردان دچار اشکال در تخلیه ادرار بدلیل بزرگی پروستات؛ هنگام رانندگی و کار با ماشین-آلات احتیاط شود. عوارض ناخواسته: گیجی، یبوست و خشکی دهان	• بی‌خوابی که بیش از ۲ هفته بصورت پایدار باقی باشد ممکن است نشانه‌ای از یک وضعیت طبی زمینه‌ای جدی باشد.

جدول ۳-۶۳. اجزای مخفی در فرآورده‌های OTC

داروهای مخفی شده	گروه OTC	محصول نمونه
الکل (درصد اتانول)	شربت‌های سرفه، داروهای سرماخوردگی	Theraflu Nighttime (%10) Vicks NyQuil cold & flu liquid (%10) Vicks NyQuil Cough (%10)
	دهان‌شویه‌ها	Listerine (%27) Cepacol (%14)
آنتی‌هیستامین‌ها	مسکن‌ها	Advil PM Goody's PM Pain Relief Powder/ Excedrin PM Tylenol PM
	فرآورده‌های قاعدگی	Midol Complete, Pamprin
	تسهیل خواب	Simply sleep Nytol Sominex Unisom
آسپیرین و سایر سالیسیلات‌ها	ضداسهال‌ها	Pepto-Bismol (bismuth subsalicylate) Kaopectate (bismuth subsalicylate)
	ضداسیدها	Alka-Seltzer original, Alka-Seltzer Extra Strength
	فرآورده‌های قاعدگی	Pamprin Max
	محصولات سرماخوردگی/ آلرژی	Alka-seltzer plus formulation Cold; Cold & Cough; Night cold
کافئین	مسکن‌ها	Anacin Advanced Headache (65); Excedrin Extra Strenght (65); Excedrin Migraine (65); Goody's Headache Relief Shot (65/60 mL)
	فرآورده‌های قاعدگی	;Midol compelet (60); Pamprin max (65)
	محرک‌ها	NoDoz Maximum Strength (200) Vivarin (200)
بی‌حس‌کننده‌های موضعی (معمولاً بنزوکائین)	ضد سرفه‌ها/ زیرزبانی‌ها	Cepacol Sore Throat Lozenges Chloraseptic Sore Throat
	محصولات درماتولوژیک	Bactine Dermoplast Solarcaine
	محصولات هموروئیدی	Americaine Ointment Tronolane
	محصولات مربوط به دندان درآوردن بچه، دندان درد، تبخال	Anbesol Kank-A Zilactin-B
سدیم (میلی‌گرم در هر قرص یا طبق آنچه ذکر شده)	مسکن‌ها/ ضداسیدها	Alka-Seltzer Original Effervescent Tablet (567) Alka-Seltzer Extra Strength Effervescent Tablet (588) Alka-Seltzer Gold (309)
	محصولات سرماخوردگی/ سرفه	فرمولاسیون‌های حاوی Alka-Seltzer: Day and Night Cold (416); Cold & Cough (415); Severe Cold & Flu (416); Night Cold (474); Cold Sparkling Original (476)
	ملین‌ها	Fleets Enema (4,439mg, of which 275-400mg/enema is absorbed)
مقلدهای سمپاتیک (افدرین، فنیل‌افرین)	مسکن‌ها	Sine- Off; Tylenol Sinus
	فرآورده‌های آسم	Bronkaid Primatene Tablets
	محصولات سرماخوردگی/ سرفه/ آلرژی	Advil Cold & Sinus Alka-Seltzer Plus (many) Dimetapp (many) Rubitussin (many); PediaCare (many) Tylenol Allergy (many) Sudafed (many) TheraFlu (many) Tylenol Cold (many)
مقلدهای سمپاتیک	فرآورده‌های هموروئیدی	Preparation H (کرم، پماد، شیاف)

حقایق دارویی

اجزای فعال (در هر قرص)	**هدف**
کلرفنیرامین مالئات ۲ میلی‌گرم	آنتی‌هیستامین

کاربردها: این علائم ناشی از تب یونجه یا آلرژی‌های سیستم تنفسی فوقانی را بطور موقت تسکین می‌دهد:
■ عطسه ■ آبریزش بینی ■ خارش و اشک ریزش چشم‌ها ■ خارش گلو

هشدارها:
اگر دارای بیماری‌های زیر می‌باشید قبل از مصرف از یک پزشک سؤال کنید:
■ گلوکوم ■ مشکل تنفسی مثل آمفیزم یا برونشیت مزمن ■ سختی در تخلیه ادرار بدلیل بزرگی غده پروستات

اگر در حال مصرف یک داروی مسکن یا آرامبخش هستید قبل از مصرف این دارو از یک پزشک یا داروساز سؤال کنید.

هنگام مصرف این دارو:
■ ممکن است دچار خواب‌آلودگی شوید. ■ از مصرف نوشیدنی الکلی اجتناب کنید.
■ الکل و داروهای آرام‌بخش و ضد درد می‌توانند خواب‌آلودگی را افزایش دهند.
■ هنگام رانندگی یا کار با ماشین‌آلات دقت کنید.
■ ممکن است تحریک‌پذیری ایجاد شود، مخصوصاً در کودکان.

طریقه مصرف

بالغین و کودکان ۱۲ ساله و بالاتر	۲ قرص هر ۴ تا ۶ ساعت حداکثر ۱۲ قرص در ۲۴ ساعت
کودکان ۶ ساله تا قبل از ۱۲ سال	۱ قرص هر ۴ تا ۶ ساعت حداکثر ۶ قرص در ۲۴ ساعت
کودکان زیر ۶ سال	از یک پزشک پرسیده شود.

سایر اطلاعات: در دمای ۲۵°c-۲۰ نگهداری شود. ■ در برابر رطوبت زیاد محافظت شود.

اجزای غیرفعال: لاکتوز، استئارات منیزیم، میکروکریستالین سلولز، نشاسته پره‌ژلاتینه، D&C زرد شماره ۱۰

Drug Facts

Active ingredient (in each tablet)	**Purpose**
Chlorpheniramine maleate 2 mg	Antihistamine

Uses temporarily relieves these symptoms due to hay fever or other upper respiratory allergies:
■ Sneezing ■ Runny nose ■ Itchy, watery eyes ■ Itchy throat

Warnings
Ask a doctor before use if you have
■ Glaucoma ■ A breathing problem such as emphysema or chronic bronchitis
■ Trouble urinating due to an enlarged prostate gland

Ask a doctor or pharmacist before use if you are taking tranquilizers or sedatives

When using this product
■ You may get drowsy ■ Avoid alcoholic drinks
■ Alcohol, sedatives, and tranquilizers may increase drowsiness
■ Be careful when driving a motor vehicle or operating machinery
■ Excitability may occur, especially in children

If pregnant or breast-feeding, ask a health professional before use.
Keep out of reach of children. In case of overdose, get medical help or contact a Poison Control Center right away.

Directions

Adults and children 12 years and over	Take 2 tablets every 4 to 6 hours; not more than 12 tablets in 24 hours
Children 6 years to under 12 years	Take 1 tablet every 4 to 6 hours; not more than 6 tablets in 24 hours
Children under 6 years	Ask a doctor

Other information store at 20–25°C (68–77°F) ■ Protect from excessive moisture

Inactive ingredients D&C yellow no. 10, lactose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch

شکل ۱-۶۳. نمونه برچسب دارویی مورد الزام FDA برای یک آنتی‌هیستامین OTC. برچسب دارویی باید حاوی این اطلاعات و با ترتیب زیر باشد: جزء یا اجزای فعال، شامل میزان آن(ها) در هر واحد دوز؛ هدف محصول (اثر فارماکولوژیک)؛ کاربرد(های) محصول (اندیکاسیون)؛ هشدارهای خاص، شامل مواردی که دارو نباید مصرف شود و اطلاعات مربوط به بارداری؛ مواقعی که بیمار باید از فراهم‌کننده خدمات سلامت کمک بخواهد؛ عوارض جانبی و مواد و فعالیت‌هایی که باید از آنها اجتناب شود؛ دستورالعمل دوز مصرفی (چه وقت، چگونه و چند وقت یکبار باید دارو را مصرف کرد)؛ و اجزای غیرفعال. موارد الزامی اضافی شامل (اما نه محدود به) این‌ها می‌شوند: فونت تایپ باید به اندازه کافی برای آسان خوانده شدن بزرگ باشد؛ دستورالعمل‌ها وقتی برای سه یا بیشتر گروه سنی یا جمعیت ارائه می‌شوند باید به فرمت جدولی باشند.

صورت گیرد، زیرا ممکن است مشکلات طبی موجود را تشدید نموده یا با داروهای نسخه شده که بیمار آنها را مصرف می‌کند، تداخل اثر داشته باشند. بسیاری از اجزاء دارویی پرتوان در محصولات OTC به کار رفته‌اند که معمولاً انتظار وجود آنها در محصولات ذکر شده نمی‌رود (جدول ۳- ۶۳). علیرغم اینکه برای داروهای OTC الزام‌های محتوایی و فرمت برچسب دارویی استاندارد شده وجود دارد (شکل ۱-۶۳) بسیاری از مصرف‌کنندگان این اطلاعات را با دقت نمی‌خوانند یا درک نمی‌کنند. این عدم اطلاع از اجزاء دارویی موجود در محصولات OTC و اعتقاد بسیاری از بیماران و پزشکان مبنی بر این‌که محصولات OTC بی‌تأثیر و بی‌ضرر می‌باشند، می‌تواند موجب سردرگمی تشخیصی و احتمالاً تداخل در درمان شود. به عنوان مثال، تعداد غیرقابل شمارشی از محصولات OTC، منجمله محصولات دارویی ضد سرفه و سرماخوردگی، ضددردها، و ضدآلرژی‌ها حاوی داروهای مقلد سمپاتیک می‌باشند. در بیماران دیابتی نوع ۱ و بیماران مبتلا به فشارخون بالا، آنژین، یا هیپرتیروئیدی، از مصرف آنها می‌بایست احتراز کرد یا آن که محتاطانه مصرف شوند. آسپیرین در کودکان و نوجوانان مبتلا به بیماری‌های ویروسی (با یا بدون تب) نباید مصرف شود زیرا خطر سندرم Reye افزایش می‌یابد. باید از مصرف آسپیرین و سایر NSAIDها در افراد دچار بیماری زخم پپتیک فعال، برخی اختلالات پلاکتی، یا بیمارانی که داروهای ضد انعقاد خوراکی مصرف می‌کنند، اجتناب شود. سایمتیدین، که یک آنتاگونیست گیرنده H_2 می‌باشد، یک مهارکننده کاملاً شناخته‌شده متابولیسم کبدی است و می‌تواند موجب افزایش سمیت داروهایی چون فنی‌توین، تئوفیلین و وارفارین گردد.

مصرف بیش از حد یا اشتباه محصولات دارویی OTC ممکن است موجب مشکلات طبی قابل ملاحظه‌ای شود. یک مثال عمده برای این حالت رینیت دارویی[1] یا رینیت واجهشی[2] است. وضعیتی که بصورت احتقان بینی بدون آبریزش و در ارتباط با مصرف منظم اسپری‌های ضداحتقان موضعی بینی برای مدت بیش از ۳ روز تظاهر می‌کند. مصرف غیرصحیح و مزمن بعضی داروهای ضد اسید (مثلاً هیدروکسید آلومینیم) ممکن است در افراد مسن، سبب یبوست و حتی تراکمی از توده‌های مدفوعی و همچنین هیپوفسفاتمی شود. استفاده طولانی‌مدت از ملین‌ها می‌تواند منجر به کرامپ شکمی و اختلالات آب و الکترولیت شود. یک اختلال که بنام سندرم سوءمصرف ملین‌ها شناخته می‌شود اغلب در زنان مبتلا به بی‌اشتهایی عصبی مشاهده می‌شود. بی‌خوابی، عصبانیت، و بی‌قراری می‌تواند ناشی از مصرف داروهای مقلد سمپاتیک یا کافئین مخفی شده در بسیاری از محصولات دارویی OTC باشد (جدول ۳-۶۳). مصرف درازمدت برخی از داروهای ضددرد حاوی کافئین، ممکن است موجب بازگشت سردرد در صورت قطع دارو شود. شواهد اخیر نشان می‌دهند که مصرف داروهای OTC حاوی آسپیرین، سایر سالیسیلاتها، استامینوفن، ایبوپروفن و ناپروکسن می‌تواند خطر ایجاد عوارض کبدی و خونریزی گوارشی را در افرادی که روزانه ۳ بار (یا بیشتر) مشروبات الکلی مصرف می‌کنند، افزایش دهد و استفاده طولانی‌مدت از این محصولات با بروز نفریت بینابینی همراهی داشته است. مصرف ناگهانی مقادیر زیاد آسپیرین یا استامینوفن توسط افراد بزرگسال یا کودکان، موجب مسمومیت کبدی شدید و اغلب کشنده می‌گردد (ر.ک فصل ۴). داروهای آنتی‌هیستامین ممکن است موجب آرامبخشی یا خواب‌آلودگی شوند، مخصوصاً اگر همزمان با داروهای آرامبخش- خواب‌آور، داروهای مسکن، الکل، یا سایر مواد تضعیف‌کننده دستگاه عصبی مرکزی، مصرف شده باشند.

در نهایت، FDA مصرف فرآورده‌های OTC ضدسرماخوردگی و ضد سرفه را در اطفال به زیر ذره‌بین برده، زیرا داده‌های کافی درباره کارآیی این داروها در اطفال زیر ۱۲ سال در دسترس نیست و گزارش‌هایی مبنی بر سمیت شدید در کودکان ثبت شده است. در نتیجه‌ی یک بررسی، FDA توصیه به عدم مصرف داروهای OTC ضدسرماخوردگی (مثلاً ضد سرفه‌ها، خلط‌آورها، ضد احتقان‌ها، و آنتی‌هیستامین‌ها) در شیرخواران و اطفال زیر ۲ سال کرده است. بنابراین گزارش، سوءمصرف تصادفی و مصرف بیش از حد این داروها در این گروه سنی می‌تواند به عوارض جدی و بالقوه تهدیدکننده‌ی حیات از جمله آریتمی‌ها، توهم‌ها و آنسفالوپاتی بشود.

دو منبع اطلاعاتی مهم جهت محصولات دارویی OTC وجود دارد. *کتابچه داروهای بدون نسخه* کاملترین منبع جهت داروهای OTC به شمار می‌رود؛ این کتاب ترکیبات موجود در گروه‌های دارویی مهم OTC را ارزیابی می‌نماید و اجزا تشکیل‌دهنده بسیاری از محصولات OTC را ذکر می‌کند. Facts and Comparisons eAnswers یک منبع آنلاین است که ماهانه به روز می‌شود. این منبع اطلاعات مربوط به محصولات OTC با جزئیات فراهم می‌کند و برای مشاوره بیماران دستورالعمل‌هایی ارائه می‌دهد. هر فرد ارائه‌کننده مراقبت‌های سلامت که بدنبال اطلاعات اختصاصی‌تری راجع به محصولات OTC می‌باشد احتمالاً منابعی که در ادامه فهرست شده‌اند را مفید خواهد یافت.

1. rhinitis medicamentosa
2. rebound rhinitis

منابع

Consumer Healthcare Products Association website: http://www.chpa.org/.
Handbook of Nonprescription Drugs, 18th ed. American Pharmacists Association, 2015.
Facts and Comparisons eAnswers (online). Wolters Kluwer Health, 2017.
US Food and Drug Administration: Drug applications for over-the-counter drugs. http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143551.htm.
US National Library of Medicine: DailyMed. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm.

پاسخ مطالعهٔ موردی

داروهای ترکیبی OTC برای "سرماخوردگی و آنفلوآنزا" نوعاً حاوی مسکّن‌ها (مثل استامینوفن، آسپیرین)، آنتی‌هیستامین‌ها (مثل کلرفنیرامین، دیفن‌هیدرامین)، ضد سرفه‌ها (مثل دکسترومتورفان)، خلط‌آورها (مثل گایفنزین) و ضد احتقان‌های بینی (مثل فنیل‌افرین، سودوافدرین) هستند. داروهای نسخه شده‌ی طولانی‌مدت این بیمار شامل یک محصول ترکیبی مخدر می‌باشد که ۲۶۰۰ میلی‌گرم استامینوفن و ۴۰ میلی‌گرم هیدروکودون فراهم می‌کند. طی چند روز گذشته وی دو محصول مختلف حاوی استامینوفن شامل Alka-Saltzer Plus Sereve Cold+Flu (۶۵۰ میلی‌گرم استامینوفن در دو قرص) هر ۴ ساعت و Tylenol PM (۱۰۰۰ میلی‌گرم استامینوفن در دو قرص) هنگام خواب هم به داروهای مصرفی‌اش اضافه کرده است. پزشک باید یک تاریخچه دارویی دقیق از بیمار اخذ کند تا دوز مجموع واقعی از استامینوفن مصرفی مشخص شود، اما احتمالاً این بیمار طی ۷۲ ساعت گذشته بیش از ۶ گرم در روز استامینوفن مصرف کرده است. این دوز تجمعی که با مصرف مزمن اتانول (۴-۳ لیوان در روز) توسط بیمار توأم شده است، خطر سمیت کبدی ناشی از استامینوفن را بشدت تقویت می‌کند. در ایالات متحده، مصرف بیش از حد استامینوفن بطور غیرعمد یک عامل اصلی برای نارسایی حاد کبدی است. در قسمت هشدارها در تمام محصولات حاوی استامینوفن به وضوح بیان شده است که آسیب کبدی جدی می‌تواند رخ دهد اگر مصرف‌کننده: ۱) در هر ۲۴ ساعت بیشتر از ۴۰۰۰ میلی‌گرم استامینوفن دریافت کند؛ ۲) استامینوفن را به همراه سایر ترکیبات حاوی استامینوفن استفاده کند؛ یا ۳) همزمان با مصرف استامینوفن روزانه ۳ تا یا بیشتر نوشیدنی الکلی مصرف کند. متأسفانه بسیاری از مصرف‌کنندگان دارو برچسب داروی OTC را با دقت مطالعه نمی‌کنند و بسیاری نیز به میزان استامینوفن "مخفی" در محصولات دارویی OTC و نسخه‌ای ترکیبی توجه نمی‌نمایند.

فصل

۶۴

داروهای گیاهی و مکمل‌های غذایی

Cathi E. Dennehy, PharmD, & Candy Tsourounis, PharmD

مطالعهٔ موردی

یک خانم ۵۳ ساله با سابقه استئوآرتریت، کلسترول بالا، دیابت نوع ۲ و فشارخون بالا با شکایت از احساس گرگرفتگی که جدیداً آغاز شده و نیز سؤال در مورد یک مکمل غذایی مراجعه کرده است. وی چاق است (BMI=33)، ورزش نمی‌کند و بخش زیادی از روز کاری خود را در وضعیت نشسته به سر می‌برد. رژیم غذایی کم‌شکر دارد و برای شام از غذاهای بسته‌بندی منجمد استفاده می‌کند، زیرا فرصت آشپزی به طور منظم را ندارد. آخرین تست‌های آزمایشگاهی وی شامل کلسترول LDL برابر با ۱۶۰mg/dL است که بالاتر از میزان مناسب می‌باشد. (100mg.dL> هدف) و یک هموگلوبین A_{1c} که در حد ۶٪ به خوبی کنترل شده است. فشار خون وی 160/100mmHg و بالا است. داروهای مصرفی وی عبارتند از سیمواستاتین، مت‌فورمین و بنازپریل. وی همچنین از داروهای OTC ایبوپروفن به صورت گهگاه برای درد زانو و یک مولتی‌ویتامین به صورت روزانه استفاده می‌کند. وی نکات مثبتی راجع به محصولات طبیعی شنیده است و از شما راجع به این که آیا مصرف روزانه مکمل سیر می‌تواند باعث کنترل فشارخون و سطح کلسترول وی شود سؤال می‌کند. او به گل سنت جونز نیز علاقمند شده است، بعد از این که از یک دوست شنیده است که مصرف آن به تسکین گرگرفتگی کمک کرده و همچنین می‌تواند خلق را بهبود ببخشد. آیا مکملی وجود دارد که بتواند در صورت مصرف همزمان با ایبوپروفن خطر خونریزی را افزایش دهد؟

یک خانم ۵۳ ساله با سابقه استئوآرتریت، کلسترول بالا، دیابت نوع ۲ و فشارخون بالا با شکایت از احساس گرگرفتگی که جدیداً آغاز شده و نیز سؤال در مورد یک مکمل غذایی مراجعه کرده است. وی چاق است (BMI=33)، ورزش نمی‌کند و بخش زیادی از روز کاری خود را در وضعیت نشسته به سر می‌برد. رژیم غذایی کم‌شکر دارد و برای شام از غذاهای بسته‌بندی منجمد استفاده می‌کند، زیرا فرصت آشپزی به طور منظم را ندارد. آخرین تست‌های آزمایشگاهی وی شامل کلسترول LDL برابر با ۱۶۰mg/dL است که بالاتر از میزان مناسب می‌باشد. (100mg.dL> هدف) و یک هموگلوبین A_{1c} که در حد ۶٪ به خوبی کنترل شده است. فشار خون وی 160/100mmHg و بالا است. داروهای مصرفی وی عبارتند از سیمواستاتین، مت‌فورمین و بنازپریل. وی همچنین از داروهای OTC ایبوپروفن به صورت گهگاه برای درد زانو و یک مولتی‌ویتامین به صورت روزانه استفاده می‌کند. وی نکات مثبتی راجع به محصولات طبیعی شنیده است و از شما راجع به این که آیا مصرف روزانه مکمل سیر می‌تواند باعث کنترل فشارخون و سطح کلسترول وی شود سؤال می‌کند. او به گل سنت جونز نیز علاقمند شده است، بعد از این که از یک دوست شنیده است که مصرف آن به تسکین گرگرفتگی کمک کرده و همچنین می‌تواند خلق را بهبود ببخشد. آیا مکملی وجود دارد که بتواند در صورت مصرف همزمان با ایبوپروفن خطر خونریزی را افزایش دهد؟

استفاده طبی از داروهای گیاهی به شکل طبیعی و فرآورده نشده خود، بی‌تردید زمانی آغاز شد که اولین حیوانات هوشمند دریافتند برخی از گیاهان خوراکی می‌توانند عملکردهای خاصی از

بدن را تغییر دهند. هر چند اطلاعات تاریخی زیادی درباره استفاده از مکمل‌های گیاهی وجود دارد، همزمان اطلاعات زیاد غیرقابل اعتنایی در نتیجهٔ فرمولاسیون‌های ناشناخته یا با کیفیت پایین محصولات طبیعی، مطالعات بالینی با طراحی ضعیف به دلیل عدم رعایت اصل تصادفی بودن و مهم‌تر از آن، در نظر نگرفتن اثر پلاسبو (که می‌تواند در ۳۰ تا ۵۰ درصد پاسخ مشاهده شده مؤثر باشد) در دسترس است. از آنجایی که متون علمی در زمینه مکمل‌های غذایی در حال تکامل است، باید از منابع مبتنی بر شواهد و معتبر جهت ارزیابی ادعاها و نیز تصمیم‌گیری‌های درمانی بهره برد. یک دانش‌نامهٔ موجز و بی‌طرف در زمینه اطلاعات پایه و بالینی مربوط به داروهای گیاهی که به طور مرتب به روز می‌شود «داروهای طبیعی» نام دارد که توسط مرکز تحقیقات درمانی (ر.ک. منابع) تهیه می‌شود و شامل مرور محتوا توسط افراد متخصصی در کمیته بازنگری بین‌المللی است. توصیه‌های این پایگاه داده‌ها دارای دو محدودیت هستند، کیفیت تحقیق انجام شده و کیفیت مکمل غذایی مورد استفاده در زمان گزارش. در نتیجه تمام اظهارات در مورد فواید مثبت باید مقدماتی فرض شده و نتیجه‌گیری‌ها در مورد ایمنی باید غیرقطعی در نظر گرفته شوند.

به لحاظ قانونی، «مکمل‌های غذایی» را باید از «داروهای نیازمند نسخه» با منشأ گیاهی (نظیر مورفین، دیژیتال، آتروپین) متمایز دانست. زیرا برخلاف آنها، این مکمل‌ها بدون نسخه هم در دسترس هستند و برخلاف OTCها که جزء داروها محسوب می‌شوند، این‌ها جزء مکمل‌های رژیم غذایی هستند. این تمایز، ضرورت اثبات کارایی و بی‌خطر بودن دارو را قبل از عرضه به بازار مرتفع می‌کند و نیز مسئولیت اثبات مضربودن یک مکمل قبل از جمع‌آوری آن از بازار و یا محدودکردن مصرف آن را برعهده FDA می‌گذارد.

به علاوه، مکمل‌های غذایی موجود در بازار از لحاظ رابطه‌ی بین دوز و مسمومیت بررسی نشده‌اند و آزمایشات جهت تعیین تراتوژن بودن، سرطان‌زا بودن و یا موتاژن بودن آنها به عمل نیامده است. اگرچه سازندگان از بازاریابی محصولات ناایمن و بی‌اثر منع شده‌اند، FDA دچار چالش قابل ملاحظه‌ای با صنعت مکمل‌ها به دلیل تلاش لابی قدرتمند سازندگان مکمل‌ها و متغیر بودن تفسیرها از لایحه آموزش و سلامت مکمل‌های غذایی (DSHEA) شده است. DSHEA مکمل‌های غذایی را به صورت ویتامین‌ها، مواد معدنی، داروهای گیاهی یا دیگر گیاهان، اسیدآمینه‌ها یا مکمل‌های غذایی مورد استفاده برای تکمیل رژیم غذایی با افزایش دریافت تغذیه‌ای یا کنسانتره‌ها، متابولیت‌ها، ترکیبات، عصاره‌ها یا هر ترکیب دیگر از این محتویات تعریف می‌کند. در این فصل، به موارد برگرفته از گیاهان و برخی مواد شیمیایی خالص شده صناعی خاص، به عنوان مکمل‌های غذایی اشاره خواهد شد. در میان مواد شیمیایی خالص شده، گلوکزآمین، کوآنزیم Q10 و ملاتونین از اهمیت فارماکولوژیک بیشتری برخوردار هستند. افدرین (جزء فعال در Ma-huang) در فصل ۹ شرح داده شد.

این فصل یک نگرش تاریخی فراهم کرده و شواهد بدست آمده از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده، دوسویه کور و کنترل شده با دارونما، متاآنالیزها و مرورهای سیستماتیک در زمینه تعدادی از پرمصرف‌ترین مواد در این گروه را توصیف می‌کند. تأمین کنندگان مراقبت سلامت باید به قانون "آسیب نرسانید" وفادار بمانند، اما از آنجا که بیماران به شدت تحت تأثیر عقیده عموم و گزارشات رسانه‌ها هستند، باید نسبت به درمان‌هایی که از «سلامت یکپارچه» حمایت می‌کنند به صورت ایمن و مسئولانه پذیرا باشند. به درمان‌های به اثبات نرسیده که به عنوان "جایگزین" داروهای رایج تبلیغ می‌شوند باید نگاهی محتاطانه داشت؛ اما به درمان‌هایی که توسط پزشکی مبتنی بر شواهد تأیید می‌شوند و از نظر منافع و خطرات هنگام استفاده به همراه داروهای رایج ارزیابی شده‌اند می‌توان نگاهی مساعد داشت. مخصوصاً اگر یک بیمار نسبت به رویکرد درمانی دوگانه اظهار علاقه می‌کند و به آن تمایل دارد.

عوامل تاریخی و مقرراتی

تحت‌نظر DSHEA، مکمل‌های رژیم غذایی در آمریکا به عنوان OTC در نظر گرفته نمی‌شوند، بلکه به عنوان مکمل غذایی هستند که برای حفظ سلامت استفاده می‌شوند. از لحاظ قانونی، مکمل‌های رژیم غذایی، جهت تکمیل رژیم غذایی به کار می‌روند، ولی مصرف‌کنندگان ممکن است از آنها به عنوان دارو، به جای برخی از داروها، و یا در ترکیب با داروها استفاده کنند.

کنگره آمریکا تحت تأثیر "مصرف‌گرایی" در حال رشد و تلاش لابی‌های قدرتمند تولیدکنندگان، DSHEA را در سال ۱۹۹۴ تصویب کرد. DSHEA نیازمند تأسیس استانداردهای عملکرد تولید شایسته[1] (GMP) برای صنعت مکمل بود، با این حال صادرکردن قانون نهایی در مورد استانداردهای پیشنهادی GMP تا سال ۲۰۰۷ طول کشید. این تأثیر ۱۳ ساله به سازندگان مکمل‌ها اجازه داد تا پروسه تولید را خود تنظیم کنند و این امر باعث موارد فراوانی از جعل و تزویر، برچسب‌های جعلی و آلودگی شد. برای مثال، یک مطالعه با بارکدگذاری DNA برای اثبات وجود اجزای گیاهی، ۴۴ محصول گیاهی را ارزیابی کرده که حاوی ۳۰ گونه گیاه بوده‌اند و در ۳۲٪ نمونه‌ها متوجه جایگزینی محصول شده است. بنابراین، بخش زیادی از انتقادات راجع به صنعت مکمل‌های غذایی، مشکلاتی از قبیل شناسایی اشتباه گیاهان، فقدان خلوص محصولات تولیدی و تغییرات در قدرت خالص‌سازی

1. Good manufacturing practice

آنها را شامل می‌شود، که علیرغم وجود استانداردهای GMP همچنان این مشکلات به قوت خود باقی هستند. وقتی استانداردهای جدید GMP اعلام شوند تولیدکنندگان مکمل‌های غذایی باید با این قانون موافقت نمایند. با این حال، FDA منابع محدودی برای بررسی و نظارت بر این موافقت و اجرای استانداردهای تولید دارد. مخصوصاً از آنجایی که بسیاری از تأمین کننده‌های مواد اولیه در کشورهای دیگر هستند. به علاوه زنجیره تأمین مواد اولیه مکمل‌های غذایی پیچیده است و قانون‌گذاران فدرال قادر به سرکشی به تمام مراکز تولیدی به صورت کارآمد و به موقع نیستند. نهایتاً، انگیزه اقتصادی برای به حداکثررساندن فروش (که در سال ۲۰۱۲ در USA، ۳۲ میلیارد دلار بود) بسیار زیاد است، صرف‌نظر از کمبود مدارک مبنی بر کارایی و ایمنی محصول.

به علت مشکلاتی که از خودتنظیمی ناشی شدند قانون دیگری که لایحه حمایت از مصرف کننده مکمل‌های غذایی و داروهای غیرتجویزی نام دارد در سال ۲۰۰۶ تصویب شد. این قانون سازندگان، بسته‌بندی کنندگان یا پخش کنندگان مکمل‌ها را ملزم می‌کند که اتفاقات ناخواسته جدی را به FDA گزارش دهند. این اتفاقات ناخواسته جدی به صورت مرگ، حادثه مخاطره‌آمیز برای زندگی، بستری در بیمارستان، معلولیت یا ناتوانی پایدار یا مشهود، آنومالی مادرزادی، نقص زمان تولد یا یک اتفاق ناخواسته که نیازمند مداخله طبی یا جراحی، برای جلوگیری از چنین نتایجی بوده تعریف می‌شود (بر پایه قضاوت بالینی منطقی). این گزارشات برای تشخیص روند تأثیرات ناخواسته انجام می‌شود و به آگاه کردن عموم مردم در مورد مسائل ایمنی کمک خواهد کرد.

جنبه‌های بالینی مصرف داروهای گیاهی

بسیاری از مصرف‌کنندگان در ایالات متحده، استفاده از داروهای گیاهی و سایر مکمل‌ها را به عنوان یک رویکرد "طبیعی" برای حفظ سلامت خود پذیرفته‌اند. متأسفانه، سوءتفاهم‌هایی درباره ایمنی و کارایی این مواد وجود دارد و به این واقعیت توجه نمی‌شود که "طبیعی" بودن یک ماده، تضمینی بر "ایمن" بودن آن نخواهد بود. در حقیقت، داروهای گیاهی می‌توانند به صورت ذاتی سمی و یا بدون اثر باشند. اگر سازنده GMP را رعایت نکند، این خود می‌تواند منجر به جایگزینی سهوی یا عمدی گونه‌های گیاهی (مثلاً شناسایی اشتباه)، جعل دارو، و یا آلودگی آن شود.

عوارض جانبی برای تعدادی از داروهای گیاهی به اثبات رسیده است. با این حال، کم گزارش شدن عوارض این داروها محتمل است، زیرا مصرف‌کنندگان به صورت روتین این گزارشات را نمی‌دهند، و در صورت شک داشتن به این که این عارضه در اثر این مکمل گیاهی است، نمی‌دانند چگونه باید این عوارض را گزارش دهند. بعلاوه محصولات مختلف، از جمله محصولاتی که در متون علمی از آنها به عنوان مرتبط با عوارض جانبی یاد می‌شود، از این نظر به ندرت تحت آنالیز شیمیایی قرار گرفته‌اند. این موجب شده تا به طور قطع نتوان تأیید کرد که چنین عوارضی ناشی از مصرف داروی اصلی بوده است یا تقلبی. در برخی موارد، اجزای شیمیایی موجود در گیاه، آشکارا می‌توانند موجب سمیت شوند. برخی از گیاهانی که نباید آنها را مصرف نمود (یا در مصرف آنها باید احتیاط کرد)، در جدول ۱ـ۶۴ ذکر شده است.

یک عامل خطرساز مهم در استفاده از مکمل‌های غذایی، عدم آزمایش کافی در زمینه تداخلات دارویی است. از آن جایی که داروهای گیاهی ممکن است چند صد ماده فعال و غیرفعال داشته باشند، مطالعه در زمینه تداخلات دارویی بالقوه آنها زمانی که با سایر داروها همراه شوند بسیار دشوار و پرهزینه است. این مکمل است خطرات زیادی را متوجه بیمار سازد.

■ مواد گیاهی

Echinacea (Echinacea purpurea)

ساختمان شیمیایی

سه‌گونه پرمصرف *Echinacea* عبارتند از E. purpurae، E. pallida و E. angustifolia. ترکیبات شیمیایی موجود در آنها عبارتند از فلاوونوئیدها، اجزاء لیپوفیل (مانند آلکامیدها، پلی‌استیلن‌ها)، پلی‌ساکاریدهای محلول در آب و کونژوگه‌های کافئویل محلول در آب (مانند اکیناکوزید، اسید سیکوریک و اسید کافئیک). در هر یک از فرمولاسیون‌های Echinacea موجود در بازار مقادیر نسبی این اجزا به گونهٔ گیاهیِ به کار رفته، روش فرآوری و بخش‌هایی از گیاه که مورد استفاده قرار گرفته، بستگی دارد. *E.purpurae*، که یک گل مخروطی بنفش است، در کارآزمایی‌های بالینی بیشتر از سایرین مطالعه شده است. علیرغم این که هنوز اجزاء فعال Echinacea به طور کامل شناسایی نشده، اسید سیکوریک *E.purpurae* و اکیناکوزید از *E.pallida* و *E.angustifolia* به همراه آلکامیدها و پلی‌ساکاریدها به عنوان اجزاء واجد خصوصیات تعدیل‌کننده ایمنی معرفی شده‌اند. با این حال، اغلب فرمولاسیون‌های تجاری برای هیچ‌یک از این اجزا به صورت استاندارد تهیه نشده‌اند.

اثرات فارماکولوژیک

۱) تعدیل ایمنی ـ اثرات Echinacea بر روی سیستم ایمنی هنوز کاملاً شناسایی نشده‌اند. نشان داده شده که *E. purpurae* موجود در محصولات تجاری، در انسان موجب افزایش فاگوسیتوز و

جدول ۱ـ۶۴. مکمل‌های گیاهی و برخی از خطرات ناشی از آنها

نام تجاری، نام علمی، قسمت‌های گیاه	کاربرد	عوامل سمی، اثرات	توضیحات
گل تاج‌الملوک (Aconite) Aconitum	مسکن	آلکالوئید، عوارض دستگاه عصبی مرکزی و قلبی	اجتناب کنید.
اسید آریستولوشیک گونه‌های *Aristolochia*	استفاده‌های متفاوت، داروی سنتی چینی	سمیت کلیوی، سرطان‌زا	اجتناب کنید.
کوهوش سیاه *Cimicifuga racemosa*	علائم منوپوز	سمیت کبدی	اجتناب کنید.[1]
گل گاوزبان *Borago officinalis* (Borage) برگ و سرشاخه‌ها	ضدالتهاب، مدر	آلکالوئیدهای پیرولیزیدین، سمیت کبدی	اجتناب کنید.
بلوط Larrea tridentate (Chparral) برگ و شاخه	ضدعفونی کننده، آنتی‌اکسیدان، ضدسرطان	سمیت کبدی	اجتناب کنید.
حشیشه السعال (Coltsfoot) Tussilago farfara برگ و گل	عفونت‌های دستگاه تنفس فوقانی	آلکالوئیدهای پیرولیزیدین، سمیت کبدی	از مصرف خوراکی هر قسمتی از گیاه اجتناب کنید؛ برگ‌ها را می‌توان به صورت موضعی برای رفع التهاب حداکثر ۶ـ۴ هفته استفاده کرد.
اذن الحمار (Comfrey) *(Symphytum sp.)* برگ و ریشه	کمک به هضم غذا (خوراکی)، مرهم زخم (موضعی)	آلکالوئیدهای پیرولیزیدین، سمیت کبدی	از مصرف خوراکی پرهیز کنید؛ مصرف موضعی باید محدود به ۶ـ۴ هفته باشد.
Ephedra, Ma huang Ephedra sp.	کمک به هضم غذا؛ محرک؛ متسع‌کننده برونش	سمیت دستگاه عصبی مرکزی؛ سمیت قلبی	در بیماران در معرض خطر سکته مغزی، انفارکتوس میوکارد، آریتمی، فشارخون، تشنج و اضطراب استفاده نکنید.
مریم نخودی (Germander) *Teucrium chamaedrys* برگ و سرشاخه‌ها	کمک به هضم غذا	سمیت کبدی	اجتناب کنید.
عصاره‌های مشتق از غدد (تیموس، آدرنال، تیروئید)	جایگزینی هورمون	خطر عفونت باکتریایی، ویروسی یا انتقال پریون، محتوای متفاوت هورمونی	اجتناب کنید.
مشتقات جفت انسان	ضدروماتیسمی، ضدالتهابی	خطر عفونت باکتریایی، ویروسی یا انتقال پریون	اجتناب کنید.
پودنه Mentha pulegium (Pennyroyal) یا Hedeoma pulegioides عصاره	کمک به هضم غذا، القای قاعدگی، سقط‌آور	Pulegone و متابولیت آن، نارسایی کبد، نارسایی کلیه	اجتناب کنید.
Jin Bu Huan	مسکن؛ آرام‌بخش	سمیت کبدی	اجتناب کنید.
کاوا ـ کاوا	اضطراب	سمیت کبدی	اجتناب کنید.
ساسافراس Sussafras albidum (Sassafras) ریشه	رقیق کننده خون	روغن سافرول، سرطان‌زای کبدی در جانوران	اجتناب کنید.
Poke root *Phytolacca americana*	ضدروماتیسم	گاستریت خونریزی دهنده	اجتناب کنید.
Royal Jelly, Apis Mellifera mellifera (زنبور عسل)	تونیک	انقباض برونش، آنافیلاکسی	در بیماران مبتلا به آلرژی‌های مزمن یا بیماری‌های تنفسی، آسم، آمفیزم، COPD و آتوپی استفاده نکنید.

۱) مواردی از سمیت کبدی رخ داده است. این موارد با توجه به استفاده وسیع از کوهوش سیاه نادر هستند.

افزایش تعداد کل مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، و سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (NKC) در گردش می‌شوند، که نشان دهندهٔ تعدیل عادی ایمنی است. در مطالعات آزمایشگاهی، عصاره‌ی اتانول استانداردشده‌ی حاصل از قسمت‌های روی خاک *E Purpurae* به نام اکینافورس[1]، افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی و اینترلوکین-های ۶ و ۸، و همچنین آزادسازی موسین ناشی از قرارگیری در معرض رینوویروس‌های نوع 1A در یک مدل بافتی ۳ بعدی از اپی‌تلیوم راه‌های هوایی مدل‌های انسانی، را مهار کرده است. این نوع از مدل به نظر می‌رسد که آنچه را که در بدن (محیط زنده) وجود دارد را تقلید می‌کند. این عصاره هیچ اثری بر روی فعالیت سیتوکین‌ها ندارد.

۲) اثرات ضدالتهابی - برخی از اجزاء Echinacea در آزمایشگاه، خصوصیات ضدالتهابی از خود نشان داده‌اند. مهار سیکلواکسیژناز و ۵ـ لیپوکسیژناز و هیالورونیداز ممکن است دخیل باشد. در جانوران، مصرف *E Purpurae* پیش از استعمال یک ماده محرک موضعی، موجب کاهش ادم پنجه و گوش شد. علی‌رغم این یافته‌های آزمایشگاهی، هنوز مطالعه بالینی تصادفی و کنترل شده در زمینه تأثیر Echinacea در التیام زخم در انسان ایجاد نشده است.

۳) اثرات ضدباکتری، ضدقارچ، ضدویروس و آنتی-اکسیدان - مطالعات آزمایشگاهی، نوعی فعالیت ضدباکتری، ضدقارچ، ضدویروس و آنتی‌اکسیدان مواد متشکله Echinacea را گزار کرده‌اند. مثلاً اکینافورس، فعالیت ویروس‌کشی با ۱µg/ml> MIC۱۰۰ بر علیه ویروس‌های *آنفلوانزا لژیونلا پنوموفیلا* را در سلول‌های برونش انسانی نشان می‌دهد. در محیط آزمایشگاهی، اکینوفورس هر دو ویروس آنفولانزای مرغی (H5N1,H7N7) و خوکی (H1N1) را در دوزهای سازگار با مصرف خوراکی، غیرفعال کرده است. این عصاره گام‌های کلیدی (یعنی فعالیت هماگلوتیناسیون و نورآمینیداز ویروسی در آزمایشگاه‌ها را که در نسخه‌برداری اولیه و ورود ویروس به سلول نقش دارند مسدود کرد. تأثیر آن برعلیه ویروس داخل سلولی کمتر بوده است. تحقیقات آزمایشگاهی جدیدتر بر روی سلول‌های فیبروبلاست پوست انسان نیز حاکی از فعالیت کشندهٔ باکتری و مهار ترشح سیتوکین‌های التهابی که توسط باکتری پروپیونی باکتریوم آکنه تولید شده‌اند، در اکینافورس می‌باشند.

کارآزمایی‌های بالینی

بیشترین مورد مصرف Echinacea بهبود عملکرد ایمنی در افراد مبتلا به سرماخوردگی و سایر عفونت‌های دستگاه تنفسی می‌باشد. مطالعه‌ای توسط مؤسسه Cochrane ۲۴ کارآزمایی دوسویه کور و تصادفی شده، مشتمل بر ۳۳ مورد مقایسه بین داروی تک ماده‌ای Echinacea و دارونما را در بر گرفت. کارآزمایی‌هایی شامل این مطالعه می‌شدند که از Echinacea جهت درمان یا پیشگیری از سرماخوردگی استفاده شده بودند (در این کارآزمایی‌ها پیامد اصلی کارایی بروز سرماخوردگی در کارآزمایی‌های پیشگیری و طول مدت علائم در کارآزمایی‌های درمانی می‌باشد). در مجموع، این مطالعه شواهد چشمگیری در مورد فواید اکیناسه (در میان تمام گونه‌ها) در درمان سرماخوردگی پیدا نکرد. ترکیباتی که از قسمت‌های هوایی گیاهان E. پورپورا ساخته می‌شوند و به صورت عصاره‌های اکلی یا شیره‌های فشرده آماده‌سازی می‌شوند احتمالاً برای درمان سرماخوردگی در بزرگسالان نسبت به سایر فرمولاسیون‌ها ترجیح داده می‌شوند اما بازهم اثر درمانی‌شان در مجموع ضعیف است. در کارآزمایی‌های پیشگیری، کنارهم گذاشتن نتایج یک کاهش ریسک نسبی کوچک ۲۰ـ۱۰٪ را پیشنهاد کرد، اما در کارآزمایی-های مجزا هیچ فایده به لحاظ آماری معنی‌داری به دست نیامد.

یک متاآنالیز جداگانه شامل۱۴ کارآزمایی تصادفی شده و کنترل شده با دارونما در مورد اثر اکیناسه در پیشگیری یا درمان سرماخوردگی در نشریه Lancet منتشر شد. در این مطالعه، اکیناسه خطر ایجاد علائم و نشانه‌های واضح سرماخوردگی را ۵۸٪ کاهش داد و مدت زمان علائم را ۱/۲۵ روز کوتاه کرد. با این حال، در برگرفتن ۴ کارآزمایی بالینی که از ترکیبات چند ماده‌ای اکیناسه استفاده کرده بودند و نیز ۳ مطالعه که از تلقیح رینوویروس در مقابل ایجاد سرماخوردگی طبیعی بهره برده بودند بر این مطالعه خط بطلان کشید.

اکیناسه به صورت تحقیقاتی جهت بهبود وضعیت هماتولوژیک بیماران بعد از شیمی‌درمانی به کار رفته است. از این ماده به صورت کمکی[2] در درمان عفونت قارچی واژینال و مجاری ادراری نیز استفاده شده است. این کاربردها پیش از پذیرفته شدن در کار بالینی نیازمند تحقیقات بیشتر هستند. E. پورپورا در درمان هرپس راجعه واژینال بی‌اثر می‌باشد.

عوارض جانبی

فرمولاسیون‌های تجاری خوراکی عوارض جانبی جزئی دارند که اغلب شامل احساس طعم نامطلوب، ناراحتی گوارشی، یا واکنش-های آلرژیک مثل بثورات می‌باشند. در یک کارآزمایی بزرگ بالینی

1. echinaforce

2. adjunct

احتمال بروز بثورات در اطفال بیماری که محصولات خوراکی اکیناسه را مصرف می‌کردند به طور چشمگیری نسبت به دریافت کنندگان دارونما بیشتر بود. در یک مطالعه کوچک کوهورت در مورد مادر و کودک در نروژ، ۰/۵٪ از زنان بیان کردند که طی مرحله اولیه بارداری (لقاح تا هفته ۱۷ بارداری) یا مرحله آخر بارداری از انواع فرمولاسیون‌های حاوی اکیناسه استفاده کرده بودند. این زنان به هیچ پیامد ناخواستهٔ بارداری در مقایسه با زنان بارداری که از اکیناسه استفاده نکرده بودند، دچار نشدند. در دوران بارداری و شیردهی، مکمل‌های گیاهی و مخصوصاً آنهایی که از عصاره‌های الکلی تهیه شده‌اند باید تنها پس از انجام مشاوره با ارائه دهنده مراقبت سلامت اولیه مصرف شوند.

تداخلات دارویی و احتیاط‌ها

تا زمانی که نقش Echinacea در تعدیل ایمنی به طور کامل‌تر روشن نشده است، این دارو نباید در بیماران مبتلا به اختلالات نقص ایمنی (مانند ایدز، سرطان)، اختلالات خودایمن (مانند اسکلروز متعدد، آرتریت روماتوئید)، به کار رود. علیرغم این که هیچ گزارشی دال بر تداخل دارویی با Echinacea وجود ندارد، به لحاظ نظری، Echinacea نباید در افرادی که از داروهای ایمونوساپرسیو استفاده می‌کنند (مثل گیرندگان پیوند) نیز تجویز شود. تجویز همزمان یک محلول اکیناسه که حاوی E. پورپورا و ریشه‌ی E.Angustifolia بود، هیچ تأثیری بر فارماکودینامیک وارفارین، تجمع پلاکتی و یا لخته شدن پایه در افراد سالم نداشت. مطالعات انسانی نشان داده‌اند که انواع ترکیبات E. پورپورا هیچ تأثیری بر فارماکوکینتیک لوپیناویر، ریتوناویر، اِتراویرین و داروناویر ندارند.

میزان مصرف

توصیه بر این است که از دستور نوشته شده روی برچسب محصول پیروی شود زیرا ممکن است براساس روش‌های استفاده شده در تولید محصول تفاوت‌هایی در میزان مصرف وجود داشته باشد. ترکیبات استاندارد شده‌ای که از قسمت‌های هوایی E.پورپورا (اکینافورس، اکیناگارد) به عنوان عصاره الکلی یا شیره‌ی فشرده و تازه تولید می‌شوند، ممکن است در بزرگسالان جهت درمان سرماخوردگی ساده (در صورت شروع مصرف طی ۲۴ ساعت اول بروز علائم) ترجیح داده شوند. از این مواد نباید به صورت ممتد برای بیش از ۱۴ـ۱۰ روز استفاده کرد.

سیر (Allium Sativum)

ساختمان شیمیایی

فعالیت دارویی سیر به دلیل وجود انواع ترکیبات گوگرد آلی است. فرآورده‌های خشک شده و پودر شده حاوی بسیاری از ترکیبات موجود در سیر خام هستند و معولاً براساس میزان آلیسین یا آلیین استاندارد خواهند شد. آلیسین مسئول بوی خاص سیر و آلیین پیش‌ساز شیمیایی آن است. فرمولاسیون‌های خشک شده و پودرشده اغلب پوشش روده‌ای دارند تا آنزیم آلیناز (مبدل آلیین به آلیسین) را از تجزیه توسط اسید معده محافظت کنند. عصاره سیر کهنه (AGE) نیز (البته نه به اندازه سیر خشک شده و پودر شده (GP)) مورد مطالعه قرار گرفته است. عصاره سیر کهنه آلیین یا آلیسین ندارد و بی‌بو است. اجزای اصلی آن ترکیبات محلول در آب گوگرد آلی هستند و بسته‌ها را می‌توان برحسب ترکیب S– آلیل-سیستئین استاندارد کرد.

اثرات فارماکولوژیک

۱) اثرات قلبی ـ عروقی ـ در آزمایشگاه، آلیسین و ترکیبات وابسته HMG-CoA ردوکتاز را مهار می‌کنند (که در ساخت کلسترول نقش دارد؛ فصل ۳۵) و خواص آنتی‌اکسیدان بروز می‌دهند. چندین تحقیق بالینی در زمینهٔ تأثیر سیر در کاهش چربی‌های خون انجام گرفته‌اند. جدیدترین متاآنالیز (رایدو همکاران، ۲۰۱۳) ۳۹ کارآزمایی دوسویه کور و کنترل شده با دارونما را که بر روی حدود ۲۳۰۰ بیمار انجام شده بود در بر می‌گرفت. محققان تأثیر ترکیبات تک ماده‌ای سیر بر روی معیارهای چربی را بررسی کردند و کاهش متوسط و چشمگیر هم در کلسترول تام سرم (-17±6mg/dL) و هم در کلسترول -LDL (9±,mg/dL-) متعاقب مصرف سیر به مدت ۲ ماه یا بیشتر در بیماران دچار افزایش کلسترول پایه خون (>200mg/dL) یافتند. تحلیل زیرگروهی اثر بیشتری در کاهش کلسترول را هنگامی که ترکیبات عصاره سیر کهنه در مقایسه با پودر سیر خشک شده استفاده می‌شوند، نشان دادند. اگرچه فایده‌ی سیر در پایین آوردن کلسترول LDL و کلسترول تام از لحاظ بالینی مرتبط است، درمان بهینه با داروهای نسخه‌ای بسیار کارآمدتر است (ر ک فصل ۳۵).

تحقیقات بالینی در زمینه مصرف سیر، اثرات ضدپلاکت را گزارش کرده‌اند (که احتمالاً از طریق مهار ساخت ترومبوکسان یا تحریک ساخت اکسید نیتریک است). به علاوه، مطالعات انسانی متعددی به نفع افزایش فعالیت فیبرینولیتیک وجود دارند. این اثرات به همراه اثرات آنتی‌اکسیدان (مانند افزایش مقاومت به اکسیداسیون LDL) و کاهش کلسترول تام، می‌توانند در بیماران مبتلا به آترواسکلروز مفید باشند. یک کارآزمایی تصادفی شده و کنترل شده با دارونما بر روی افراد مبتلا به بیماری پیشرفته شرایین کرونر که

به مدت ۴ سال پودر سیر مصرف کرده بودند، نشان داد که در قیاس با دارونما شاخص‌های ثانویه (تجمع پلاک‌ها در شرایین کاروتید و فمورال به میزان قابل توجهی کاهش یافته بودند، اما نقاط پایانی اصلی (مرگ، سکته مغزی، انفارکتوس میوکارد) بررسی نشده بودند. ترکیبات AGE در سه کارآزمایی کوچک (کمتر از ۱۰۰ بیمار)، تصادفی شده، دوسویه کور و کنترل شده با دارونما، به طور مشابهی اثرات مطلوب در کاهش پیشرفت کلسیفیکاسیون شریان کرونر طی یک سال نشان دادند. تمام کارآزمایی‌ها بیمارانی را شامل می‌شدند که بیماری شناخته شده شریان کرونر (CAD) داشته و یا در ابتدای مطالعه دارای ریسک متوسط تا بالا برای CAD بودند.

اجزای سیر ممکن است بر خاصیت ارتجاعی عروق خونی و فشارخون اثر گذارند. مکانیسم‌های مختلفی پیشنهاد شده‌اند. در یک متاآنالیز، ۲۰ مطالعه کنترل شده با دارونما که ترکیبات تک‌ماده‌ای GP (۱۳ مطالعه)، AGE (۵ مطالعه) و یا سایر ترکیبات (۲ مطالعه) را مورد استفاده قرار داده بودند، بررسی شدند. وقتی تمام مطالعه‌ها در نظر گرفته شدند کاهش چشمگیری در فشارخون سیستولیک (SBP) و فشارخون دیاستولیک (DBP) مشاهده شد.

در افرادی که فشارخون بالای پایه داشتند این فواید بیشتر مشخص بود (کاهش ۸/۶ ± ۲/۲mmHg در میانه‌ی SBP و کاهش ۶/۱ ± ۱/۳ mmHg در DBP). در افرادی که فشارخون پایهٔ نرمال و یا پره هایپرتنسیو داشتند (۱۴۰/۹۰ mmHg>) هیچ تأثیر چشمگیری مشاهده نشد. یک مطالعه Cochrane در زمینه تأثیر تک‌درمانی با سیر برای جلوگیری از مرگ و میر و موربدیته قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به فشارخون بالا نیز کاهش چشمگیری در فشارخون سیستولیک و دیاستولیک (در مقایسه با دارونما) شناسایی کرد. یک مطالعه جداگانه Cochrane در مورد تأثیر سیر بر بیماری انسدادی عروقی محیطی برای این کاربرد حمایت کافی به دست نیاورد.

۲) اثرات درون‌ریز **-** اثر سیر روی هموستاز گلوکز در بیماران دیابتی قابل توجه به نظر نمی‌رسد. گرچه بعضی از اجزای آلی گوگردی موجود در سیر اثر کاهنده قندخون در مدل‌های جانوری غیردیابتی داشته است.

۳) اثرات ضدمیکروبی **-** اثرات ضدمیکروبی سیر به طور گسترده در کارآزمایی‌های بالینی مورد مطالعه قرار نگرفته است. در آزمایشگاه آلیسین علیه بعضی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، قارچ‌ها (*کاندیدا آلبیکنس*)، تک‌یاخته‌ها (*آنتامبا هیستولیتیکا*) و برخی از ویروس‌ها، فعال بوده است. مکانیسم اصلی شامل مهار آنزیم‌های حاوی تیول بوده که برای این میکروب‌ها ضروری هستند.در یک مطالعه Cochrane در زمینه اثر سیر در جلوگیری و درمان سرماخوردگی با استفاده از مکمل سیر (حاوی ۱۸۰ میلی‌گرم آلیسین) به صورت روزانه به مدت ۱۲ هفته، کاهش چشمگیری در مجموع موارد سرماخوردگی مشاهده شد. در زمینه تأثیرات ذکرشده با این حال، نتیجه‌گیری‌های محدودی می‌توان به عمل آورد زیرا تنها یک کارآزمایی معیارهای ورود به مطالعه را دارا بود. با توجه به در دسترس بودن داروهای ضدمیکروبی ایمن و مؤثر، به نظر می‌رسد کاربرد سیر در این زمینه محدود باشد.

۴) اثرات ضدنئوپلاستیک **-** در مطالعات بر روی جوندگان، سیر موجب مهار سرطانزاهای کولون، مری، ریه، پستان و معده می‌شود که احتمالاً در نتیجه سم‌زدایی سرطان‌زاها و کاهش فعال‌سازی آنها می‌گردد. براساس چند مطالعه اپیدمیولوژیک مورد - شاهدی، افرادی که رژیم غذایی غنی از سیر مصرف می‌کنند، کمتر به سرطان‌های معده، مری و کولورکتال دچار می‌شوند. در حال حاضر، مطالعات ضدسرطان روی ترکیبات ارگانوسولفور اختصاصی سیر در محیط بدن حیوانات مبتلا به سرطان و در سلول‌های سرطانی انسانی در آزمایشگاه متمرکز شده‌اند.

عوارض جانبی

به دنبال مصرف خوراکی، عوارض جانبی گزارش شده عبارتند از تهوع (۶٪)، افت فشارخون (۱/۳٪)، آلرژی (۱/۱٪) و خونریزی (نادر). در دوزهای توصیه شده فرمولاسیون‌های پوشش‌دار روده‌ای، میزان بروز بوی سیر در دهان و بدن ۴۰-۲۰٪ بوده است. درماتیت تماسی می‌تواند در تماس با سیر خام روی دهد.

تداخلات دارویی و احتیاط‌ها

با توجه به اثرات ضدپلاکتی سیر، بیماران تحت درمان با داروهای ضدانعقادی (نظیر وارفارین، آسپیرین، ایبوپروفن) باید این گیاه را با احتیاط مصرف کنند. کنترل دقیق‌تر فشارخون و علایم و نشانه‌های خونریزی الزامی است. سیر ممکن است فراهمی‌زیستی ساکیناویر که یک مهارکننده پروتئاز است را کاهش دهد، اما به نظر نمی‌رسد بر روی فراهمی‌زیستی ریتوناویر تأثیری داشته باشد.

میزان مصرف

فراورده‌های خشک شده و پودری سیر باید در حالت استاندارد حاوی ۱/۳٪ آلیین (پیش‌ساز آلیسین) بوده یا توان تولید ۰/۶٪ آلیسین را داشته باشند. فرمولاسیون‌های پوشش‌دار روده‌ای برای به حداقل رساندن تجزیه اجزاء فعال توصیه می‌شوند. رایج‌ترین میزان مصرفی آن به صورت پودری ۹۰۰mg-۶۰۰ در روز است. این میزان معادل یک حبّه سیر به صورت خام (۴g-۲) در روز می‌باشد.

یک پیاز سیر می‌تواند تا ۱/۸٪ آلیین داشته باشد. مقدار مصرف عصاره سیر کهنه اغلب بین ۶۰۰ تا ۱۸۰۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد، اما مقادیر تا ۷۲۰۰mg/d به مدت ۶ ماه نیز در کارآزمایی‌های بالینی به صورت ایمن مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

درخت معبد (Ginkgo biloba)

عصاره Ginkgo biloba از برگ درخت معبد (Ginkgo) تهیه می‌شود. پرمصرف‌ترین فرمولاسیون آن، تغلیظ ۵۰ قسمت از برگ خام برای تهیه یک قسمت عصاره می‌باشد. اجزاء فعال این گیاه عبارتند از گلیکوزیدهای فلاوون و ترپنوئیدها (شامل گینکولیدهای A، B، C، J و بیلوبالید).

اثرات فارماکولوژیک

۱) اثرات قلبی ـ عروقی ـ در مدل‌های جانوری و برخی از مطالعات انسان نشان داده شده که برگ درخت معبد موجب افزایش جریان خون و کاهش ویسکوزیته خون و منجر به گشادی عروق شده و بدین گونه موجب بالارفتن خون‌رسانی بافتی می‌گردد. افزایش اثرات اکسید نیتریک درون‌زاد (رک فصل ۱۹) و اثر آنتاگونیستی بر فاکتور فعال کننده‌ی پلاکت در مدل‌های حیوانی مشاهده شده است.

مطالعاتی بر روی این گیاه به لحاظ تأثیر آن بر بیماری انسدادی شریان‌های محیطی (خفیف تا متوسط) انجام گرفته است. در ۱۱ مطالعه تصادفی و مقایسه با دارونما که ۴۷۷ نفر به مدت ۶ ماه تحت درمان با عصاره برگ درخت معبد (EGb761) قرار گرفتند بهبود قابل توجهی در راه رفتن بدون درد (افزایش ۶۴/۵ متر) مشاهده نشد (p =۰/۰۶).

نویسندگان این گونه نتیجه‌گیری کردند که عصاره استاندارد شده فاقد منافعی برای این کاربرد است.

در مطالعه GEM[1] و GuidAge پیامدهای قلبی عروقی و نیز بروز و زمان متوسط ایجاد دمانس آلزایمر را در همراهی با مصرف طولانی‌مدت ginkgo (به مدت ۶ـ۵ سال) در حدود ۳۰۰۰ فرد مسن (۷۰ سال یا بالاتر) دارای شناخت طبیعی یا اختلال خفیف شناختی ارزیابی کردند. استفاده روزانه ۲۴۰ میلی‌گرم EGb761 فاقد تأثیر بر بروز فشارخون بالا یا کاهش فشارخون در افراد مبتلا به فشارخون بالا یا دارای وضعیت پره‌هایپرتنسیو بود. هیچ اثر چشمگیری در میزان مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی عروقی، وقایع یا سکته مغزی ایسکمیک یا سکته مغزی هموراژیک مشاهده نشد.

۲) اثرات متابولیک ـ ویژگی‌های آنتی‌اکسیدان و جذب رادیکال‌های آزاد در بخش فلاوونوئید ginkgo و همچنین برخی از اجزاء ترپن مشاهده شده است. در آزمایشگاه، این گیاه فعالیت شبه سوپراکسید دیسموتاز از خود نشان داده و ویژگی‌های آنیون سوپراکسید و جذب رادیکال هیدروکسیل داشته است. به نظر می‌رسد که شکسته شدن فلاوونوئید ایجاد خواص ضدآپوپتوزی می‌کند. همچنین دیده شده که بخش فلاوونوئید دارای ویژگی‌های ضدآپوپتوز می‌باشد. در برخی مطالعات نیز مشاهده شده است که این بخش با محدودکردن تشکیل رادیکال آزاد در مدل‌های جانوری آسیب ایسکمیک و کاهش مارکرهای استرس اکسیداتیو در بیمارانی که تحت جراحی بای‌پس شریان کرونر قرار می‌گیرند دارای اثر محافظتی می‌باشد.

۳) اثرات بر دستگاه عصبی مرکزی ـ در مدل‌های جانوری پیر، تجویز این گیاه به مدت ۴ـ۳ هفته موجب تغییراتی در گیرنده‌های دستگاه عصبی مرکزی و میانجی‌های عصبی شده است. چگالی گیرنده‌های موسکارینی، α2 و $5\text{-}HT_{1a}$ افزایش و گیرنده‌های بتاآدرنرژیک کاهش می‌یابد. همچنین افزایش سطح سرمی استیل‌کولین و نوراپی‌نفرین و میزان بازجذب سروتونین و دوپامین در محل سیناپس‌ها گزارش شده است. سایر اثرات احتمالی عبارتند از مهار تشکیل فیبریل آمیلوئید ـ بتا و تأثیرات محافظتی Egb761 بر نورون‌های هیپوکامپ علیه مرگ سلولی القاشده توسط بتا ـ آمیلوئید.

درخت معبد در درمان "ناکارآمدی مغز[2]" و و دمانس نوع آلزایمر به کار می‌رود. اصطلاح "*ناکارآمدی مغز*" مشتمل بر طیف وسیعی از تظاهرات است، از عدم تمرکز و گیجی تا اضطراب و افسردگی و همچنین شکایات فیزیکی نظیر کاهش شنوایی و سردرد. به همین دلیل مطالعات ارزیابی کننده "ناکارآمدی مغز"، پیچیده‌تر و مشکل‌تر از کارآزمایی‌های ارزیابی کنندهٔ دمانس هستند. مؤسسه Cochrane یک متاآنالیز را در زمینه تأثیر درخت معبد بر اختلال شناختی یا دمانس انجام داد. این تحقیق مروری بر ۳۶ مطالعه تصادفی، دارای گروه شاهد دریافت کننده‌ی دارونما و دوسویه کور با مدت‌های زمانی ۳ تا ۵۲ هفته بود. بهبود قابل توجه در فعالیت‌های روزانه و شناخت پس از ۱۲ هفته (اما نه ۲۴ هفته) مشاهده شد. با این حال، بهبود چشمگیر در ارزیابی‌های کلی بالینی در هفته ۲۴ (نه در هفته ۱۲) مشاهده شد. محققین نتیجه گرفتند که تأثیر درخت معبد بر درمان اختلالات شناختی و دمانس غیرقابل پیش‌بینی بوده و به لحاظ بالینی قابل توجه نیست.

1. Ginkgo Evaluation of Memory

2. cerebral insufficiency

با وجود این، متاآنالیزهای اخیر در مورد کارآزمایی‌های کنترل شده با طول مدت ۲۶ـ۲۲ هفته که از EGb761 استفاده می‌کردند و معیار ورود افراد به مطالعه را به بیماران دچار دمانس نوع آلزایمر (۸ مطالعه)، دمانس نوع mixed یا عروقی (۶ مطالعه) یا دمانس دارای ویژگی neuropsychiatric (در ۴ مطالعه) محدود کرده بودند نتایج مطلوبی مشاهده کردند. بهبود چشمگیر در شناخت و فعالیت‌های زندگی روزانه با مصرف ginkgo (در مقایسه با دارونما) دیده شد. ارزیابی کلی بالینی نیز بهبودی چشمگیری با مصرف ۲۴۰mg/d از EGb761 (اما نه ۱۲۰mg/d) نشان داد.

به دلیل معیارهای ورود به مطالعه‌ی سخت‌گیرانه‌تر، کیفیت متدولوژیک کلی این مطالعات نسبت به مطالعه Cochrane هنگام تعیین فایده در بیماران مبتلا به دمانس، بالاتر بوده است. این امر بیان کننده این موضوع می‌باشد که بیماران مبتلا به دمانس با احتمال بیشتری نسبت به بیماران دچار اختلالات خفیف‌تر شناختی سود خواهند بود. در مطالعات GEM و GuideAge که افراد نرمال و یا دچار اختلال شناختی خفیف را شامل می‌شد اثرات ginkgo به عنوان یک عامل پیشگیرانه برای جلوگیری از پیشرفت به سمت دمانس مورد ارزیابی قرار گرفت. هیچ سودی در ۶ـ۵ سال درمان با ginkgo مشاهده نشد.

۴) سایر اثرات ـ ginkgo به خاطر اثراتش در اسکیزوفرنی، دیسکینزی تاردیو، انقباض برونشی ناشی از آسم و آلرژی، حافظه کوتاه‌مدت در افراد سالم و غیردمانسی، اختلال نعوظ، وزوز گوش و کاهش شنوایی، و دژنراسیون ماکولا مورد مطالعه قرار گرفته است. اطلاعات مقدماتی به دست آمده از ۸ کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسویه کور و کنترل شده با دارونما این گونه پیشنهاد می‌کنند که EGb761 قادر است در صورت استفاده ترکیبی به همراه درمان استاندارد (به عنوان مثال، کلوزاپین، هالوپریدول، اولانزاپین) به طور چشمگیری علائم اسکیزوفرنی مزمن را کاهش دهد. این کارآزمایی‌ها در چین انجام شدند و بنابراین فاقد نتیجه‌گیری‌های قطعی در مورد منافع آن در جمعیت فراگیر می‌باشد. مدارک کافی جهت توجیه استفاده بالینی برای سایر بیماری‌های فهرست شده وجود ندارد.

عوارض جانبی

عوارض جانبی گزارش شده با ginkgo قابل مقایسه با عوارض ناشی از دارونما می‌باشند. اینها عبارتند از تهوع، سردرد، ناراحتی معده، اسهال، اضطراب و بی‌خوابی. موارد نادری از اختلالات خونریزی دهنده در بیماران تحت درمان با این گیاه گزارش شده است. در برخی از این موارد، بیماران همزمان از آسپیرین یا وارفارین استفاده می‌کرده‌اند.

تداخلات دارویی و احتیاط‌ها

درخت معبد می‌تواند خصوصیات ضدپلاکت را در بیمار ایجاد کند و لذا نباید همزمان با داروهای ضدپلاکت یا ضدانعقاد مصرف گردد. در سایر گزارش‌های تک موردی به شکست ویرولوژیک هنگام مصرف همزمان ginkgo با افاویرنز[1]، آرام‌بخشی در مصرف همزمان با ترازودون، پریاپیسم در مصرف همزمان با ریسپریدون و تشنج هنگام مصرف با فنی‌توئین و والپروئیک اسید اشاره شده است که تمام این موارد مطالعات فارماکوکینتیک بیشتر قبل از اعلام نتیجه‌گیری‌های قطعی را الزامی می‌سازند. تشنج به عنوان یک اثر سمی درخت معبد گزارش شده است که به احتمال زیاد مربوط به آلودگی فرمولاسیون برگ با دانه می‌باشد. دانه‌های درخت معبد ایجادکننده صرع می‌باشند. در افرادی با اختلالات تشنجی موجود از قبل، باید از مصرف فرمولاسیون‌های درخت معبد اجتناب شود.

میزان مصرف

عصاره برگ خشک ***ginkgo biloba*** باید در حالت استاندارد حاوی ۲۴٪ گلیکوزیدهای فلاوون و ۶٪ لاکتون‌های ترپن باشد. دوز روزانه‌ای که از همه بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته و در کارآزمایی‌های بالینی در مورد دمانس مفید نشان داده است ۲۴۰ میلی‌گرم از عصاره خشک در دو دوز منقسم می‌باشد.

جینسنگ[2]

محصولات گیاهی جینسنگ می‌تواند از هر یک از گونه‌های جنس Panax تهیه شود. فراوان‌ترین آنها در ایالات متحده، محصولات خام یا عصاره Panax ginseng (نوع چینی یا کره‌ای) و Panax quinquefolium (نوع آمریکایی) هستند. به نظر می‌رسد اجزاء اصلی فعال، چندین گلیکوزید ساپونین‌تری‌ترپنوئید موسوم به جینسنوزید[3] یا پاناکسوزید باشند، که حدود ۳۰ نوع مختلف دارند. توصیه شده است که محصولات تجاری ginseng در حالت استاندارد حاوی ۱۰ـ۴٪ جینسنوزید باشند.

مواد گیاهی دیگری هم به طور رایج تحت عنوان جینسنگ فروخته می‌شوند، اما از گونه Panax نیستند. اینها عبارتند از جینسنگ سیبری (Eleutherococcus senticosus) و زنجبیل برزیلی (Pfaffia paniculata) . از این میان، جینسنگ سیبری بیشتر در ایالات متحده مصرف می‌شود. جینسنگ سیبری حاوی الوتروزید[4] بوده و فاقد جینسنوزید می‌باشد. در حال حاضر، سطح

1. efavirenz
2. Ginseng
3. Ginsenoside
4. Eleutheroside

استانداردی برای محتوای الوتروزید موجود در فراورده‌های جینسنگ سیبری تعیین نشده است.

فارماکولوژی

مطالب زیادی درباره اثرات فارماکولوژیک بالقوه جینسنوزید به چاپ رسیده است. متأسفانه، در مطالعات مختلف از گونه‌های متفاوت Panax استفاده شده، یک جینسنوزید مشترک بررسی نشده، میزان خلوص عصاره‌ها متفاوت بوده، تأثیرات گیاه در جانوران مختلف مطالعه شده، دوزها یا غلظت‌های مختلف به کار رفته و معیارهای به کار رفته در ارزیابی پاسخ‌ها یکسان نبوده‌اند. فهرستی از اثرات فارماکولوژیک مفید عبارت است از تعدیل عملکرد ایمنی (افزایش بروز mRNA اینترلوکین‌های دو و یک آلفا، اینترفرون گاما، و GM-CSF؛ افزایش فعال‌سازی سلول‌های B و T، سلول‌های NK، و ماکروفاژها)، اثرات دستگاه عصبی مرکزی شامل این موارد است: افزایش قدرت تکثیر پیش‌سازهای عصبی، افزایش سطوح مرکزی استیل کولین، سروتونین، نوراپی‌نفرین، و دوپامین در قشر مغز. سایر اثرات عبارتند از، تأثیر آنتی‌اکسیدان؛ اثرات ضدالتهاب (مهار -TNF α، اینترلوکین ـ 1β، و مولکول‌های چسبندگی سلولی عروقی و داخل سلولی)؛ فعالیت ضداسترس (تحریک محور هیپوفیز ـ قشر آدرنال، اثرات آگونیستی در گیرنده گلوکوکورتیکویید)؛ تسکین درد (مهار ماده P)؛ تأثیر تنظیم کننده عروق (افزایش اکسید نیتریک آندوتلیال و مهار تولید پروستاسیکلین)؛ فعالیت حفاظت از قلب (کاهش بازآرایی بطنی و هیپرتروفی قلب در مدل‌های حیوانی ایسکمی میوکارد)؛ فعالیت ضدپلاکت؛ بهبود هومئوستاز گلوکز (افزایش آزادسازی انسولین، تعداد گیرنده‌های انسولین، و حساسیت به انسولین و کاهش مرگ سلولی که سلول‌های بتای پانکراس)؛ و تأثیر ضدسرطان (کاهش رگ‌زایی تومور، افزایش آپوپتوز سلول‌های تومور). طبیعتاً چنین ادعاهای گسترده‌ای شک‌برانگیز هستند و بازسازی دقیق را ضروری می‌سازند.

مطالعات بالینی

بیشترین ادعا در مورد جینسنگ کمک به بهبود عملکرد ذهنی و فیزیکی یا عمل به عنوان یک "سازگارکننده"[1] می‌باشد؛ یعنی ماده‌ای که به بدن کمک می‌کند تا در مواجهه با محرک‌های ناخوشایند یا پرااسترس به وضعیت طبیعی بازگردد. اگرچه کارآزمایی‌های بالینی ارزیابی کننده‌ی این کاربردها در جینسنگ فواید بسیار ناچیزی نشان داده‌اند. برخی کارآزمایی‌های کنترل شده و تصادفی با استفاده از P. ginseng، که "شناخت" و "کیفیت زندگی" را مورد ارزیابی قرار دادند مدعی فواید چشمگیری در برخی مقادیر خرده مقیاس رفتار، عملکرد شناختی یا کیفیت زندگی شده‌اند، اما به ندرت در امتیازات ترکیبی کلی چنین ادعایی داشتند. استفاده از P ginseng و P quinquefolium برای پایین آوردن اندکس‌های قندخون بعد از غذا در افراد غیرمبتلا و مبتلا به دیابت با نتایج بهتری همراه بوده است. این امر موضوع یک مرور سیستماتیک بود که در آن ۱۵ مطالعه (۱۳ مطالعه تصادفی و ۲ غیرتصادفی) مورد ارزیابی قرار گرفتند. ۹ مطالعه کاهش چشمگیر در قندخون گزارش کردند. برخی کارآزمایی‌های بالینی تصادفی و کنترل شده با دارونما فواید تعدیل ایمنی برای P ginseng و P quinquefolium در جلوگیری از عفونت‌های مجاری تنفسی فوقانی گزارش کرده‌اند. استفاده از جینسنگ به مدت ۴ـ۲ ماه در بزرگسالان سالم می‌تواند خطر ابتلا به سرماخوردگی و نیز مدت علائم آن را کاهش دهد. به دلیل تفاوت‌های موجود در این کارآزمایی‌ها، یافته‌ها جهت الزامی کردن توصیه به مصرف جینسنگ برای جلوگیری از سرماخوردگی ناکافی هستند. برای ارزابی اثرات جینسنگ بر سلامت قلب و عروق یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز ۱۷ کارآزمایی کنترل شده و تصادفی که عمدتاً شامل گونه‌های P ginseng (۱۲ مطالعه) P quinqufolium (۵ مطالعه) در افراد دارای فشارخون بالا و فاقد آن بودند انجام شد. طی متوسط دوره زمانی ۹ هفته، جینسنگ هیچ اثر چشمگیری بر SBP، DBP و فشار متوسط شریانی (در مقایسه با گروه کنترل) نداشت. در نهایت، دو مطالعه‌ی مورد ـ شاهدی و یک مطالعه‌ی کوهورت این طور پیشنهاد می‌کنند که استفاده طولانی‌مدت از P ginseng دارای اثر محافظت کننده در برابر سرطان (غیراختصاصی برای ارگان‌ها) می‌باشد. در یک مطالعه برای یافتن دوز مناسب و یک کارآزمایی تصادفی، دوسویه کور و چندمرکزی[2] که از ۲ گرم P quinquefolium روزانه (در مقابل دارونما) به مدت ۲ ماه استفاده کردند فواید چشمگیری برای برخی علائم خستگی مرتبط با سرطان مشاهده شد. به طور خلاصه، قوی‌ترین حامی استفاده از P ginseng و یا P quinquefolium در حال حاضر، مربوط به اثرات آن در جلوگیری از سرماخوردگی، پایین آوردن قند بعد از غذا، جلوگیری غیراختصاصی از سرطان و تسکین خستگی ناشی از سرطان می‌باشد.

عوارض ناخواسته

خونریزی واژینال و درد پستان‌ها در برخی موارد گزارش شده‌اند که احتمال وجود اثرات استروژنی را مطرح می‌کنند. تحریک دستگاه عصبی مرکزی (مانند بی‌خوابی، عصبانیت) و افزایش فشارخون در پی مصرف دوز بالای P.ginseng (بیش از ۳ گرم در روز) گزارش

1. adaptogen

2. multisite

شده‌اند. متیل‌گزانتین‌های موجود در گیاه جینسنگ ممکن است در ایجاد این عارضه نقش داشته باشند. به نظر نمی‌رسد که تأثیر جینسنگ بر عملکرد عروق، به لحاظ بالینی مهم باشد.

تداخلات دارویی و احتیاط‌ها

تحریک‌پذیری، بی‌خوابی و رفتار مانیک در بیماران روانپزشکی تحت درمان با داروهایی نظیر فنلزین، لیتیم و نورولپتیک‌ها، که به طور همزمان جینسنگ مصرف کردند گزارش شده است. مصرف جینسنگ در بیماران تحت درمان با داروهای روانپزشکی استروژنی یا کاهنده قند خون باید با احتیاط انجام گیرد. جینسنگ دارای خواص ضدپلاکتی است و نباید به همراه وارفارین استفاده شود. چنین ادعا شده که *P.ginseng* و *P.quinqeufolium* در آزمایشگاه در مدل‌های حیوانی، تولید سیتوکین‌ها را افزایش می‌دهند. در یک مطالعه تصادفی و دوسویه کور، دارای گروه شاهد دریافت کننده‌ی دارونما تجویز P.ginseng به مدت ۸ تا ۱۲ هفته، فعالیت سلول‌های NK را به نحو چشمگیری افزایش داد. افراد مبتلا به ضعف ایمنی، افراد تحت درمان با محرک‌های ایمنی، و بیماران مبتلا به اختلالات خودایمنی باید فرآورده‌های جینسنگ را با احتیاط مصرف کنند.

میزان مصرف

یک تا دو گرم ریشه خام *P.ginseng* یا معادل آن، دوز استاندارد به حساب می‌آید. ۲۰۰ میلی‌گرم عصارهٔ P جینسنگ معادل ۱ گرم ریشه خام است. ترکیب تجاری شده Ginsana به عنوان یک عصاره استاندارد در برخی کارآزمایی‌های بالینی استفاده شده و در ایالات متحده در دسترس است.

گیاه خارمریم[1] (Silybum marianum)

ساختمان شیمیایی

میوه و دانه گیاه خارمریم حاوی آمیزه‌ای لیپوفیل از فلاوونولیگنان‌ها موسوم به سیلیمارین[2] هستند. سیلیمارین واجد ۳-۲٪ از گیاه خشک بوده و مشتمل بر سه ایزومر اصلی است: سیلیبین[3] (همچنین موسوم به سیلیبینین)، سیلیکریستین[4] و سیلیدیانین[5]. سیلیبین فراوان‌ترین و قوی‌ترین ایزومر بوده و در حدود ۵۰٪-۷۰٪ از آمیزه سیلیمارین را تشکیل می‌دهد. فرآورده‌ها باید در حالت استاندارد، دارای ۸۰-۷۰٪ سیلیمارین باشند.

1. Milk thistle
2. silymarin
3. silybin
4. silychristin
5. silydianin

اثرات فارماکولوژیک

۱) بیماری کبدی - در مدل‌های جانوری، گیاه خارشتر میزان آسیب کبدی ناشی از سموم مختلف (از جمله *قارچ‌های آمانیتا*، گالاکتوزآمین، تتراکلیدکربن، استامینوفن، پرتوتابی، ایسکمی ناشی از سرما و اتانول) را محدود می‌کند. در مطالعات آزمایشگاهی و برخی مطالعات در بدن مشخص شده که سیلیمارین پراکسیداسیون چربی را کاهش می‌دهد، رادیکال‌های آزاد را جذب می‌کند و موجب افزایش سطح گلوتاتیون و سوپراکسید دیسموتاز می‌شود. این آثار می‌تواند در تثبیت غشاها و کاهش ورود سموم به سلول دخیل باشد.

گیاه خارمریم به نظر می‌رسد خواص ضدالتهاب داشته باشد. در آزمایشگاه، سیلیبین با قدرت و به صورت غیررقابتی، موجب مهار لیپوکسیژناز و کاهش تشکیل لکوترین می‌شود. مهار مهاجرت لکوسیت‌ها نیز در بدن مشاهده شده که می‌توانند در التهاب حاد مؤثر باشد. گیاه خارمریم فاکتور هسته‌ای کاپا (NF-κB) B، که یک واسطه‌ی پاسخ التهابی است را مهار می‌کند. یکی از غیرمتعارف‌ترین مکانیسم‌های ادعاشده برای گیاه خارمریم عبارت است از افزایش فعالیت RNA پلیمراز I در هپاتوسیت‌های غیربدخیم، اما نه در هپاتوما یا سایر سلول‌های بدخیم. دارو با افزایش فعالیت این آنزیم، می‌تواند ساخت پروتئین و رژنرسانس سلولی را در سلول‌های سالم (اما نه سلول‌های بدخیم) القا کند. در یک مدل جانوری سیروز، این گیاه تجمع کلاژن را کاهش داد و در یک مدل آزمایشگاهی، موجب کاهش بیان سیتوکین فیبرین‌زای TGF-β شد. اگر چنین یافته‌ای ثابت شود، این گیاه ممکن است در درمان فیبروز کبدی به کار رود.

در مدل‌های حیوانی، سیلیمارین یک اثر محرک وابسته به دوز بر جریان صفرا دارد که می‌تواند در کلستاز مفید باشد. با این حال، تاکنون شواهد کافی برای استفاده از خارمریم در موارد ذکر شده به دست نیامده است.

۲) اثرات شیمی‌درمانی - مطالعات مقدماتی در آزمایشگاه و در حیوانات برای مشاهده تأثیر سیلیمارین و سیلیبینین در سرطان‌های مختلف انجام شده است. در موش‌های مبتلا به سرطان پوست، ادعا شده که سیلیبینین و سیلیمارین آغاز و پیشرفت تومور را کاهش می‌دهند. همچنین براساس گزارشات مختلف، سیلیمارین در برخی از تومورهای بدخیم انسان (از جمله ملانوم، سرطان پروستات، کولون، پاپیلوم سلول بینابینی مثانه، لوسمی و هپاتوم)، آپوپتوز را القا می‌کند. ادعا شده که این گیاه با توقف چرخه سلولی در مرحله G_1، از رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی پروستان و پستان انسان در محیط کشت جلوگیری می‌کند. هنوز مطالعات بالینی در زمینه استفاده از خارمریم در درمان سرطان‌های انسان به سرانجام

نرسیده‌اند. با این حال کارآزمایی‌های اولیه در بیماران تحت شیمی-درمانی نشان داده است که ممکن است این دارو بتواند عملکرد کبدی را بهبود بخشد (با کاهش ترانس آمینازهای کبدی موجود در خون). اطلاعات برای پشتیبانی از استفاده‌ی آن در بیماران مبتلا به سرطان کافی نیست. خاصیت آنتی‌اکسیدانی گیاه خارمریم باید قبل از استفاده همراه با داروهای شیمی‌درمانی در نظر گرفته شود، زیرا ممکن است این داروها با خاصیت آنتی‌اکسیدانی این گیاه تحت تأثیر قرار بگیرند.

۳) تولید شیر – به طور تاریخی عطاران و ماماها از گیاه خارمریم برای القای تولید شیر در زنان باردار و زایمان کرده استفاده می‌کردند. در موش‌های ماده، گیاه خارمریم تولید پرولاکتین را افزایش می‌دهد. بنابراین، ممکن است تأثیری روی تولید شیر در انسان داشته باشد. اطلاعات کارآزمایی‌های بالینی و اطلاعات در مورد ایمنی مادران شیرده و نوزادان در زمینه این کاربرد کافی نیست. تا زمانی که اطلاعات بیشتری در دسترس باشد، خارمریم نباید برای چنین مصارفی به کار رود.

مطالعات بالینی

گیاه خارمریم به صورت خوراکی در درمان هپاتیت ویروسی حاد و مزمن، بیماری کبد الکلی و آسیب کبدی ناشی از سموم در انسان به کار رفته است. مروری که اخیراً بر ۱۳ کارآزمایی تصادفی شده روی ۹۱۵ بیمار مبتلا به بیماری کبدی ناشی از الکل، هپاتیت B یا C انجام شد، تفاوتی در مرگ و میر، هیستوپاتولوژی کبد یا عوارض بیماری در ۶ ماه استفاده از دارو نشان نداد. در جمع‌بندی اطلاعات آنها کاهش چشمگیری در مرگ و میر مرتبط با کبد به دست آمده، در حالی که در بررسی محدود به مطالعاتی که طراحی و نظارت بهتری داشتند چنین اثری مشاهده نشد. بدین ترتیب، چنین نتیجه-گیری شد که گیاه خارمریم خوراکی در بهبود عملکرد کبد یا کاهش مرگ و میر به علت نارسایی کبدی، تأثیر ناچیزی دارد. اخیراً یک کارآزمایی بالینی چندمرکزی، دو سویه کور و دارای گروه شاهد دریافت کننده‌ی دارونما روی بیماران دارای هپاتیت C مقاوم به درمان با اینترفرون، هیچ سودمندی را در ۲۴ هفته استفاده روزانه از ۴۲۰ میلی‌گرم و ۷۰۰ میلی‌گرم خارمریم روی کاهش سطح سرمی ALT نشان نداد. همچنین خارمریم روی میانگین سطح سرمی RNA ویروس هپاتیت C (HCV) در ۲۴ هفته اثری نداشته است. برخلاف آن، استفاده‌ی داخل وریدی از سیلیبینین در کاهش سطح RNAی HCV و آمینوترانسفرازهای آلانینی در بیماران مبتلا به هپاتیت C مقاوم به درمان مؤثر بوده است مطالعات آزمایشی آینده-نگر نیز فوایدی را در استفاده از سیلیبینین وریدی قبل و بعد از انجام پیوند کبد در مبتلایان به سیروز HCV نشان داده‌اند. هنگامی که این دارو حداقل به مدت ۱۴ روز قبل و ۷ روز بعد از پیوند کبد به بیماران تجویز شد در مقایسه با گروه دریافت کننده دارونما و یا گروهی که هیچ درمانی دریافت نکردند، فعالیت ضدویروسی قوی و نیز کاهش چشمگیر در سطوح HCV-RNA در طی درمان مشاهده شد. با این حال، بعد از قطع سیلیبینین HCV-RNA مجدداً افزایش یافت. این یافته نشان می‌دهد که فرمولاسیون و کارآمدی زیستی اندک فرم خوراکی می‌تواند در نتایج درمان مؤثر باشند.

با این که خارمریم به عنوان یک آنتی‌دوت قرارگیری حاد در مقابل سموم کبدی در انسان‌ها تأیید نشده است، سیلیبینین داخل وریدی در اروپا (Legalon SIL) به عنوان آنتی‌دوت در مقابل مسمومیت با *قارچ آمانیتا فالوئیدس* به کار می‌رود. این استفاده بر پایه‌ی نتایج مفید گزارش شده در مطالعات مورد شاهدی بوده است.

عوارض ناخواسته

به ندرت عوارض ناشی از گیاه خارمریم هنگام استفاده به میزان توصیه شده گزارش شده‌اند. در کارآزمایی‌های بالینی، بروز عوارض ناخواسته (ناراحتی گوارشی، مشکلات پوستی و سردرد) قابل مقایسه با دارونما بوده است. در دوزهای بالا (بیشتر از ۱۵۰۰mg)، یک اثر مسهل ناشی از تحریک ترشح و جریان صفرا مشاهده می-شود.

تداخلات دارویی، احتیاط‌ها و میزان مصرف

خارمریم در فارماکوکینتیک سایر داروهایی که توسط ناقل گلیکوپروتئین P منتقل می‌شوند و یا داروهایی که توسط آنزیم‌های سیتوکرومی متابولیزه می‌شوند تغییر خاصی ایجاد نمی‌کند. در یک مرور اخیر، اثر گیاهان تحت عنوان «بدون خطر برای انسان‌ها از جهت تداخلات دارویی» ثبت شده است. دوز توصیه شده خوراکی ۲۸۰_۴۲۰mg در روز (برحسب سیلیبنین) در ۳ دوز منقسم است.

گل سنت جونز (Hypericum perforatum)

ساختمان شیمیایی

گل سنت جونز[1](که گل هزارچشم یا گل راعی نیز خوانده می‌شود)، حاوی اجزاء مختلفی است که می‌توانند نقشی در فعالیت فارماکولوژیک آن (درمان افسردگی) ایفا کنند. تصور می‌شد هایپریسین[2] (که یک شاخص تعیین استاندارد در محصولات دارویی موجود است) ترکیب اصلی ضدافسردگی در این گیاه باشد. اخیراً توجه ویژه‌ای به هایپرفورین شده است اما به نظر می‌رسد ترکیبی از

1. St. John's wort
2. Hypericin

چند ماده در بروز تأثیرات دخیل باشد. در فرمولاسیون‌های تجاری، معمولاً گل‌های خشک‌شده را در متانول قرار می‌دهند تا یک عصاره آبی ـ الکلی به دست آید و سپس آن را خشک می‌کنند.

اثرات فارماکولوژیک

۱) اثر ضدافسردگی ـ براساس گزارشات اولیه، ترکیب هایپریسین دارای ویژگی‌های مهارکننده MAO-A و MAO-B می‌باشد. مطالعات بعدی نشان داد که غلظت‌های مورد نیاز برای مهار این آنزیم‌ها، بیش از آن است که با دوز توصیه شده به دست آید. در مطالعات آزمایشگاهی، عصاره‌ی آبی ـ الکلی تجاری موجب مهار بازجذب سروتونین، نوراپی‌نفرین و دوپامین توسط پایانه عصبی می‌شود. در حالی که جزء هایپریسین نتوانست موجب مهار هیچ یک از این سیستم‌ها شود، جزء هایپرفورین توانست. همچنین مشخص شده که مصرف درازمدت عصاره‌ی تجاری در جوندگان می‌تواند تعداد گیرنده‌های آدرنرژیک بتای قشری را کاهش و گیرنده‌های سروتونین ($5\text{-}HT_2$) را افزایش دهد.

اثرات دیگر مشاهده شده در آزمایشگاه عبارتند از پیوند به گیرنده سیگما با استفاده از هایپریسین و پیوند به گیرنده GABA با استفاده از عصاره‌ی تجاری. همچنین تولید اینترلوکین ۶ در حضور عصاره کاهش می‌یابد.

a. مطالعات بالینی در مورد افسردگی ـ جدیدترین مرور سیستماتیک و متاآنالیز که شامل ۲۹ کارآزمایی تصادفی دوسویه کور کنترل شده است (۱۸ مورد مقایسه گیاه با پلاسبو، ۵ مورد مقایسه گیاه با ضدافسردگی‌های مثل سه‌حلقه‌ای‌ها، و ۱۲ مورد مقایسه گیاه با مهارکننده‌های برداشت انتخابی سروتونین SSRIها)، نشان داده که گیاه سنت‌جونز در افسردگی اساسی خفیف تا متوسط از دارونما مؤثرتر است و به اندازه داروهای ضدافسردگی مثل SSRIها مؤثر می‌باشد. اما با عوارض جانبی کمتری همراه است. این متاآنالیز تنها شامل مطالعاتی که در معیارهای تعریف شده برای افسردگی اساسی می‌گنجیدند می‌شود. در اکثر کارآزمایی‌ها دوز گل سنت جونز ۹۰۰mg در روز به مدت ۱۲ـ۴ هفته بود. در ۱۹ کارآزمایی، شدت افسردگی خفیف تا متوسط و در ۹ کارآزمایی، متوسط تا شدید و در یک کارآزمایی شدت افسردگی اعلام نشد. در یک کارآزمایی طولانی‌تر ولی کنترل‌نشده، استفاده از این گیاه به مدت ۵۲ هفته شدت و امتیاز افسردگی را در بیماران با افسردگی خفیف تا متوسط کاهش داده است. این اطلاعات و اطلاعات راجع به مکانیسم عملکرد که در بالا آورده شده است، نشان می‌دهد که گیاه سنت‌جونز در کاهش افسردگی‌های خفیف تا متوسط دارای نقش بالقوه است. به دلیل مدت کوتاه این کارآزمایی‌های بالینی، تأثیر بیش از ۱۲ هفته‌ای این گیاه هنوز نیازمند مطالعات بیشتری است.

b. سایر اختلالات مرتبط با خلق ـ گیاه سنت‌جونز برای چند کاربرد دیگر مرتبط با خلق از جمله اختلال دیسفوریک پیش از قاعدگی، شکایت‌های دوران یائسگی، اختلالات سوماتوفرم و اضطراب مورد مطالعه قرار گرفته است. تعداد مطالعات در زمینه اغلب این کاربردها کمتر از آن است که بتوان در مورد کارایی این گیاه نتیجه‌گیری قطعی به عمل آورد. شواهد در زمینه اختلالات دوران یائسگی موضوع یک متاآنالیز جدید بود که شش کارآزمایی بالینی را شامل می‌شد. ۲ کارآزمایی از ترکیب تک‌ماده‌ای گیاه سنت‌جونز و ۴ تای دیگر ترکیبی از گیاه سنت‌جونز و کوهوش سیاه، Cimicifuga racemose (به هشدار در مورد کوهوش سیاه در جدول ۱ـ۶۴ توجه کنید) را به کار برده بودند. گیاه سنت‌جونز در صورت مصرف تا ۱۶ هفته شدت، مدت و تکرار گرگرفتگی را به طور چشمگیری (در مقایسه با دارونما) کاهش داد. تفاوت‌های موجود در این کارآزمایی‌ها امکان نتیجه‌گیری قطعی در مورد کارایی این گیاه در این زمینه را محدود می‌کند.

۲) اثرات ضدویروس و ضدسرطان‌زا ـ جزء هایپریسین گل سنت‌جونز در برابر نور ناپایدار بوده و می‌تواند با استفاده از طول موج‌هایی از پرتوهای مرئی و UVA فعال شود. به صورت تحقیقاتی از فرمولاسیون‌های تزریقی هایپریسین (که درست پیش از تجویز با نور فعال شده) به منظور درمان عفونت HIV (تزریق داخل وریدی) و کارسینوم سلول قاعده‌ای و سنگفرشی (تزریق داخل ضایعه‌ای) استفاده شده است. در آزمایشگاه، هایپریسین فعال شده با نور می‌تواند برخی از ویروس‌های پوشش‌دار و فاقد پوشش و همچنین رشد سلول‌ها در برخی از بافت‌های نئوپلاستیک را مهار کند. مکانیسم‌های پیشنهادی عبارتند از مهار تولید پروتئین کیناز C و رادیکال‌های اکسیژن. مورد اخیر می‌تواند رشد سلولی را متوقف ساخته یا باعث آپوپتوز سلولی شود. این مطالعات با استفاده از بخش مجزای هایپریسین گیاه انجام شده بود؛ عصاره‌ی متداول آبی ـ الکلی برای این اهداف مورد مطالعه قرار نگرفته و نباید برای بیماران مبتلا به بیماری ویروسی یا سرطان توصیه گردد.

عوارض ناخواسته

حساسیت به نور گزارش شده، مربوط به هایپریسین و پسودوهایپریسین موجود در گل سنت‌جونز می‌باشد، و بیماران باید راهنمایی شوند که ضمن استفاده از این فرآورده‌ها از ضدآفتاب و محافظ چشم استفاده کنند. علائم خفیف گوارشی، خستگی، آرام‌بخشی، بی‌قراری، گیجی، سردرد و خشکی دهان به ندرت مشاهده

شده است. مواردی از هیپومانیا یا مانیا و تحریک اتونوم در بیماران تحت درمان با این گیاه گزارش شده است. در مقایسه با داروهای SSRI، به نظر می‌رسد گیاه سنت‌جونز هنگام تجویز به عنوان درمان حمایتی افسردگی اساسی بهتر تحمل می‌شود.

تداخلات دارویی و احتیاط‌ها

مهار برداشت میانجی‌های آمینی مختلف به عنوان یکی از مکانیسم‌های بالقوهٔ عملکرد گیاه سنت‌جونز مطرح شده است. مصرف داروهایی با مکانیسم مشابه (یعنی ضدافسردگی‌ها، محرک‌ها) در بیماران تحت درمان با این گیاه باید با احتیاط توأم باشد یا پرهیز گردد، زیرا خطر سندرم سروتونین (فصل‌های ۱۶ و ۳۰) وجود خواهد داشت. جزء هایپرفورین گل سنت‌جونز نشان داده شده که گیرنده X پرگنان (PXR) را فعال می‌کند که در نهایت منجر به تداخلات دارویی متعدد از طریق القای آنزیم‌های CYP کبدی (1A2,2C9,3A4) و ناقل دارویی گلیکوپروتئین P می‌شود. این مسئله موجب گزارش مواردی از سطوح زیرحد درمانی تعداد از داروها مثل دیگوکسین، داروهای پیشگیری از بارداری (و حاملگی متعاقب آن)، سیکلوسپورین، مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس غیرنوکلئوزیدی و پروتئاز HIV، وارفارین، ایرینوتکان، تئوفیلین، و ضدتشنج‌ها شده است. بدون دانستن این که کدام جزء در فرمولاسیون گیاه سنت‌جونز وجود دارد باید از مصرف نسنجیده و همزمان آن با سایر داروها اجتناب کرد.

میزان مصرف

پرمصرف‌ترین فرمولاسیون تجاری گل سنت جونز عصاره‌ی خشک شده آبی ـ الکلی است. محصولات استاندارد باید حاوی ۵ـ۲ درصد هایپرفورین باشند، اگرچه اغلب آنها هنوز شاخص استاندارد قدیمی مبنی بر ۰/۳ درصد هایپریسین را رعایت می‌کنند. دوز توصیه شده برای افسردگی خفیف تا متوسط، روزانه ۹۰۰mg از عصاره خشک در سه دوز منقسم است. آغاز اثر آن ممکن است ۴ــ۲ هفته طول بکشد. فوائد درازمدت برای استفاده بیش از ۱۲ هفته، مورد مطالعه قرار نگرفته است.

نخل بادبزنی (Sabal serrulata یا Serenoa repens)

ساختمان شیمیایی

اجزای فعال در میوه نخل بادبزنی (Saw Palmetto) به طور کامل شناسایی نشده است. فیتواسترول‌ها (مانند بتا ـ سیتواسترول)، الکل‌های آلیفاتیک، ترکیبات پلی‌پرنیک و فلاوونوئیدها در آن وجود دارند. محصولات عرضه شده به صورت عصاره‌های لیپوفیل خشک‌شده‌ای هستند که ۹۵ـ۸۵٪ اسید چرب و استرول دارند.

اثرات فارماکولوژیک

نخل بادبزنی بیش از همه در درمان هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات به کار رفته است. در آزمایشگاه، تبدیل آنزیمی تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) توسط 5αـ ردوکتاز با استفاده از این گیاه مهار شده است. به بیان دقیق‌تر، نخل بادبزنی با مهار غیررقابتی ایزوفرم‌های I و II این آنزیم، منجر به کاهش تولید DHT می‌شود. همچنین در آزمایشگاه، نخل بادبزنی موجب مهار اتصال DHT به گیرنده‌های آندروژنی می‌شود. اثرات دیگر مشاهده شده در آزمایشگاه عبارتند از مهار عوامل رشد پروستاتی، مهار گیرنده‌های α_1 آدرنرژیک و مهار میانجی‌های التهابی تولید شده توسط مسیر ۵ـ لیپوکسیژناز.

فارماکولوژی بالینی نخل بادبزنی در انسان‌ها به خوبی شناخته نشده است. یک هفته درمان در داوطلبان سالم نتوانست تأثیری بر فعالیت 5αـ ردوکتاز، غلظت DHT یا غلظت تستوسترون داشته باشد. همچنین ۶ ماه درمان در بیماران مبتلا به هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات نتوانست تغییری در سطح PSA (آنتی‌ژن اختصاصی پروستات) ایجاد کند که نوعاً به عنوان شاخصی برای مهار 5α – ردوکتاز در نظر گرفته می‌شود. در مقابل، سایر محققین پس از ۳ ماه درمان بیماران مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم پروستات، کاهش عامل رشد اپیدرم، سطح DHT و گیرنده‌ی استروژن هسته‌ای را گزارش کردند. گزارش‌های اخیر پیشنهاد می‌کنند که مصرف گیاه نخل بادبزنی به صورت روزانه به مدت ۳ ماه، آن طور که با مصرف روزانهٔ تامسولوسین (فصل ۱۰) مقایسه شده است، فعالیت ضدالتهابی بیشتری بر سلول‌های پروستاتی ارتشاح شونده در مردان مبتلا به علائم مجرای ادراری تحتانی مرتبط با BPH دارد. این اثرات ضدالتهابی بر سلول‌های پروستاتی ارتشاح شونده می‌تواند به عنوان لینکی بین تغییرات هورمونی و فرآیند بازآرایی ایجاد شده توسط فاکتورهای رشد عمل کند. همچنین، اثرات ضدالتهابی نخل بادبزنی سؤالاتی راجع به ارزش آغاز زودهنگام درمان BPH و نیز ارزش درمان ترکیبی زودهنگام با مهارکننده‌های 5α ـ ردوکتاز (فصل ۴۰) ایجاد می‌کند.

مطالعات بالینی

آخرین بررسی شامل ۳۲ کارآزمایی تصادفی کنترل شده در ۵۶۶۶ مرد با علایم منطبق با بزرگی خوش‌خیم پروستات است. در ۱۷ کارآزمایی، افراد تحت درمان تک‌دارویی با گیاه نخل بادبزنی قرار گرفتند و در مقایسه با دارونما هیچ بهبودی قابل ملاحظه‌ای در اکثر

علائم ارولوژیک (نظیر معیارهای IPSS [1]، حداکثر جریان ادرار، اندازه پروستات) مشاهده نشد.

عوارض ناخواسته

میزان بروز عوارض ناخواسته برطبق گزارشات ۳ـ۱ درصد می‌باشد. شایع‌ترین آنها عبارتند از شکم‌درد، تهوع، اسهال، خستگی، سردرد، کاهش میل جنسی، و آبریزش بینی. نخل بادبزنی با موارد نادری از پانکراتیت، آسیب کبدی، و افزایش خطر خونریزی همراه بوده است، ولی به دلیل عوامل مخالف، راجع به رابطه علت و معلولی بین مصرف نخل بادبزنی و بروز این عوارض نمی‌توان قاطعانه نظر داد. در مقایسه با تامسولوسین و فیناستراید، نخل بادبزنی کمتر عملکرد جنسی (مثل انزال) را در مردان مختل می‌کند.

تداخلات دارویی، احتیاط‌ها و میزان مصرف

هیچ تداخل بین دارویی برای نخل بادبزنی گزارش نشده است. از آنجایی که نخل بادبزنی روی مارکر PSA تأثیری ندارد، با تست‌های غربالگری سرطان پروستات تداخلی ندارد. دوز توصیه شده یک عصاره خشک استاندارد (حاوی ۹۵ـ۸۵٪ اسید چرب و استرول) ۱۶۰ میلی‌گرم خوراکی دوبار در روز است. همان‌طور که در بررسی مطالعات تصادفی کنترل شده به دست آمده است، نبودن نتایج مثبت نشان می‌دهد که نمی‌توان مصرف نخل بادبزنی را در بیماری پروستات توصیه کرد.

■ مکمل‌های غذایی تصفیه شده

کوآنزیم Q10

کوآنزیم Q10 (با نام‌های دیگر CoQ، CoQ10، و ubiquinone) در میتوکندری‌های اعضاء مختلف بدن، از جمله قلب، کلیه، کبد و عضله اسکلتی یافت می‌شود. پس از مصرف، شکل احیاشده کوآنزیم Q10 (ubiquinol) در گردش خون سیستمیک غالب می‌شود. کوآنزیم Q10 یک آنتی‌اکسیدان قوی است و به این دلیل شدیداً ترویج داده شده است. ممکن است در حفظ عملکرد عضله اسکلتی سالم نقش داشته باشد، هر چند اهمیت بالینی این اثر ناشناخته است. افت سطح سرمی آن در بیماری پارکینسون گزارش شده است.

مصارف بالینی

۱) فشارخون بالا ـ در مطالعات بالینی کاهش خفیف اما قابل توجه در فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در پی ۸ تا ۱۰ هفته تجویز کوآنزیم Q10 گزارش شد. مکانیسم دقیق روشن نیست، اما به نظر می‌رسد ناشی از خواص آنتی‌اکسیدان و متسع‌کننده عروق این مکمل است. در سه کارآزمایی بالینی تصادفی دارای گروه شاهد دریافت کننده‌ی دارونما، کوآنزیم Q10 با کاهش قابل ملاحظه‌ای از فشارخون سیستولی و دیاستولی به ترتیب به اندازه ۱۱ و ۷ میلی‌متر جیوه همراه بود، در صورتی که در گروه دارونما هیچ تغییری در فشارخون مشاهده نشد. با وجود این، ممکن است تأثیر درمانی مبالغه‌آمیزی رخ داده باشد زیرا، در سه مطالعه، فاکتورهای تصادفی‌سازی، کوربودن و پنهان کردن اختصاصی دارو به اندازه کافی مورد سؤال قرار گرفته است. این که آیا کوآنزیم Q10 را می‌توان برای پایین آوردن فشارخون استفاده کرد یا نه هنوز مشخص نیست.

۲) نارسایی قلبی ـ مقادیر کم کوآنزیم Q10 درون‌زاد با پیامدهای بدتر نارسایی قلبی همراه می‌باشد. اما علت آن احتمالاً این است که این مقادیر کم نشانگری از نارسایی قلبی پیشرفته‌تر هستند تا پیشگویی کننده نارسایی قلبی. علیرغم این یافته‌ها، کوآنزیم Q10 اغلب باعث بهبود عملکرد عضلات قلب مبتلایان به نارسایی قلبی می‌شود. براساس یافته‌های جدیدترین متاآنالیز انجام شده، کوآنزیم Q10 باعث بهبود کسر خروجی [2] به میزان ۳/۷٪ در مصرف کوتاه‌مدت (۲۸ـ۲ هفته) می‌شود. این که تأثیر در بهبود کسر خروجی را می‌توان به تمام بیماران مبتلا به نارسایی قلبی از جمله آنهایی که در حال دریافت درمان استاندارد کنونی برای نارسایی قلب هستند، تعمیم داد یا خیر مشخص نیست و ارزیابی نقش کوآنزیم Q10 در نارسایی قلبی و تأثیر آن بر شدت بیماری مخصوصاً در همراهی با داروهای نسخه شده به تحقیقات بیشتری نیاز دارد.

۳) بیماری ایسکمیک قلب ـ اثرات کوآنزیم Q10 در بیماری شریان کرونر و آنژین پایدار مزمن، در حد متوسط اما امیدوارکننده است. تئوری پایه‌ی چنین آثار مثبتی می‌تواند حفاظت متابولیکی از میوکارد دچار ایسکمی از طریق کاهش مارکرهای پیش‌التهابی (شامل اینترلوکین ۶ و CRP) باشد که در استرس اکسیداتیو نقش دارند. کارآزمایی‌های دوسویه کور، دارای گروه شاهد دریافت‌کننده‌ی دارونما نشان داده‌اند که تجویز مکمل کوآنزیم Q10 برخی از معیارهای بالینی را در بیماران دارای سابقه انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) بهبود می‌بخشد. بهبود در لیپوپروتئین a، کلسترول HDL، تست ورزش، و زمان لازم برای ایجاد تغییرات ایسکمیک در الکتروکاردیوگرام در جریان تست ورزش مشاهده می‌گردد. به علاوه، کاهش بسیار مختصر در مرگ و میر قلبی و احتمال

1. international prostate symptom scores

2. Ejection fraction

انفارکتوس مجدد در افراد دارای سابقه AMI گزارش شده است. (۱/۵٪ کاهش در خطر مطلق)

۴) *پیشگیری از میوپاتی ناشی از استاتین‌ها* - استاتین‌ها با مهار آنزیم HMG-CoA ردوکتاز، سطح کلسترول را کاهش می‌دهند (فصل ۳۵). به علاوه، این آنزیم برای ساخت کوآنزیم Q10 لازم است. آغاز تجویز استاتین‌ها سطح کوآنزیم Q10 درونزاد را کاهش می‌دهد که مراحل تولید انرژی را در سلول‌های عضلانی ممکن است متوقف کند و در نتیجه، میوپاتی ناشی از استاتین‌ها روی دهد. روشن نیست که کاهش سطح داخل عضلانی کوآنزیم Q10 به میوپاتی ناشی از استاتین‌ها می‌انجامد یا میوپاتی باعث آسیب سلولی می‌شود که سطح داخل عضلانی کوآنزیم Q10 را کاهش می‌دهد. یک متاآنالیز ارزیابی کننده اثر کوآنزیم Q10 بر میوپاتی ناشی از استاتین (که با درد عضلانی و فعالیت کراتین کیناز سرم سنجیده می‌شد) نشان داد که تجویز مکمل کوآنزیم Q10 (۳۰ روز تا ۳ ماه) هیچ فایده‌ای در کاهش میوپاتی ندارد. برای تعیین این که کدام بیماران مبتلا به میوپاتی ناشی از استاتین، ممکن است از مکمل کوآنزیم Q10 سود ببرند اطلاعات بیشتری مورد نیاز است. مخصوصاً این که مرتبط با نوع استاتین، دوز و طول مدت درمان با آن باشد.

عوارض ناخواسته

بیماران کوآنزیم Q10 را به خوبی تحمل می‌کنند و عوارض ناخواسته تا دوز ۳۰۰mg در روز به ندرت دیده می‌شوند. در مطالعات بالینی، ناراحتی گوارشی، مثل اسهال، سوزش سردل، بی‌اشتهایی و تهوع با بروز کمتر از یک درصد گزارش شده‌اند. مواردی از بثورات ماکولوپاپولار و ترومبوسیتوپنی بسیار نادر مشاهده شده‌اند. سایر عوارض ناخواسته نادر عبارتند از تحریک‌پذیری، گیجی و سردرد.

تداخلات دارویی

کوآنزیم Q10 با ویتامین K شباهت ساختاری دارد و تداخل بین کوآنزیم Q10 و وارفارین گزارش شده است. تجویز مکمل کوآنزیم Q10 اثرات درمانی وارفارین را می‌توانند کاهش دهد. پزشک از تجویز توأم این دو باید اجتناب کند یا به طور کامل زیر نظر بگیرد.

مقدار مصرف

در افرادی که کوآنزیم Q10 ناکافی دارند، تجویز مکمل برای جایگزینی سطوح پایین درون‌زاد به میزان روزانه ۳۰mg کافی است. برای ایجاد اثرات قلبی، دوز مداول ۶۰۰mg–۱۰۰ در روز در دو یا سه دوز منقسم تجویز می‌شود. این دوزهای درمانی، سطح اندوژن را به ۲–۳µg/mL افزایش می‌دهند (سطح نرمال در افراد سالم، ۰/۷–۱µg/mL).

گلوکزآمین

گلوکزآمین در بافت انسانی وجود دارد، یک سوبسترا برای تولید غضروف مفصلی است، و به عنوان یک ماده مغذی غضروف عمل می‌کند. گلوکزآمین در مقیاس تجاری از خرچنگ و دیگر سخت‌پوستان به دست می‌آید. گلوکزآمین به عنوان یک مکمل غذایی، عمدتاً برای درد ناشی از استئوآرتریت زانو تجویز می‌شود. اشکال سولفات و هیدروکلرید در دسترس هستند، اما تحقیقات اخیر نشان داده شکل هیدروکلرید بی‌تأثیر است.

اثرات دارویی و مصارف بالینی

گلوکزآمین اندوژن برای تولید گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و دیگر پروتئوگلیکان‌ها در غضروف مفصلی به کار می‌رود. در استئوآرتریت سرعت تجزیه غضروف موجود از سرعت تولید غضروف جدید فراتر می‌رود. به نظر می‌رسد که تجویز مکمل گلوکزآمین، منبع گلیکوزآمینوگلیکان را افزایش می‌دهد تا در نتیجه، غضروف موجود بهتر حفظ و تقویت شود.

مطالعات بالینی متعددی درزمینه تأثیرات گلوکزآمین خوراکی و داخل مفصلی انجام گرفته است. مطالعات اولیه بهبود قابل توجهی را در تحرک کلی، دامنه حرکات، و قدرت در بیماران مبتلا به استئوآرتریت نشان دادند. مطالعات جدیدتر نتایج درهمی شامل پیامدهای مثبت و منفی را گزارش کرده‌اند. با این حال، یکی از بزرگترین کارآزمایی‌های بالینی که بهترین طراحی را هم داشته و گلوکزآمین، کندرویتین سولفات، ترکیب این دو، سلکسیب و دارونما را مقایسه کرده، هیچ فایده‌ای را برای تأثیر گلوکزآمین در موارد خفیف تا متوسط استئوآرتریت گزارش نکرده است. متأسفانه، محققان از فرمولاسیون هیدروکلریدی گلوکزآمین استفاده کرده‌اند، که نسبت به فرمولاسیون سولفاتی آن ضعیف‌تر نشان داده است. به نظر می‌رسد که فرمولاسیون گلوکزآمین نقش مهمی را در مؤثر بودن آن دارد و این ممکن است منجر به تنوع نتایج این مطالعات شده باشد. تحقیقات پیشنهاد می‌کنند که استفاده از یک فرمولاسیون کریستاله گلوکزآمین سولفات منجر به درد کمتر، بهبود عملکرد در استئوآرتریت زانو و بهبود در باریک شدن فاصله مفصلی طی ۳ سال می‌شود. در حال حاضر، مجامع ملی روماتیسمی و ارتوپدی عمدتاً به این دلیل که فرمولاسیون‌های متنوع بوده و بین مطالعات ناهمگونی وجود دارد گلوکزآمین را برای استئوآرتریت زانو توصیه نمی‌کنند. برای تعیین بهتر فرمولاسیون گلوکزآمین ایده‌آل و جمعیت‌هایی از بیماران که احتمال دارد از گلوکزآمین سولفات سود ببرند به تحقیقات بیشتری نیاز داریم.

عوارض ناخواسته

بیماران سولفات گلوکزآمین خوراکی را به خوبی تحمل می‌کنند. در مطالعات بالینی، گاه اسهال خفیف، کرامپ‌های شکمی و تهوع گزارش شده‌اند. آلرژی‌زایی متقاطع در بیماران دارای حساسیت به صدف خوراکی یک نگرانی بالقوه است؛ با این حال، اگر گلوکزآمین به خوبی تصفیه و تهیه شده باشد این امر بسیار بعید خواهد بود.

تداخلات دارویی و احتیاط‌ها

گلوکزآمین سولفات ممکن است INR را در بیماران تحت درمان با وارفارین افزایش دهد که در نتیجه، خطر کبودی و خونریزی افزایش می‌یابد. مکانیسم این تداخل به طور کامل شناخته نشده، ولی به نظر می‌رسد وابسته به دوز است، زیرا افزایش INR با افزایش دوز گلوکزآمین مشاهده شده است. تا زمانی که داده‌های کافی در اختیار قرار گیرد، از مصرف همزمان این دو دارو باید اجتناب کرد یا بیمار را به دقت زیر نظر گرفت.

مقدار مصرف

بیش‌ترین دوزی که در کارآزمایی‌های بالینی استفاده می‌شود، ۵۰۰mg سه بار در روز یا ۱۵۰۰mg یک بار در روز است. گلوکزآمین تأثیر ضددرد مستقیم ندارد و بهبود عملکرد (اگر روی دهد) تا ۱ الی ۲ ماه مشاهده نخواهد شد.

ملاتونین

ملاتونین یک مشتق سروتونین است که توسط غده پینه‌آل و برخی بافت‌های دیگر (فصل ۱۶) تولید می‌شود و عقیده بر این است که مسئول تنظیم چرخه‌های خواب ـ بیداری می‌باشد. با آغاز تاریکی، ترشح ملاتونین آغاز می‌گردد؛ نوعاً این آزادسازی در حوالی ساعت ۹ شب آغاز و تا حدود ساعت ۴ صبح ادامه می‌یابد. ترشح ملاتونین با روشنایی صبح خاتمه می‌یابد. همچنین اثرات ملاتونین در این موارد بررسی شده است: جلوگیری از بارداری، مصونیت در برابر آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زاد، پیشگیری از پیری و درمان افسردگی، عفونت HIV و برخی از انواع سرطان، امروزه ملاتونین بیش از همه به منظور القاء خواب و پیشگیری از اختلالات خواب به واسطه مسافرت‌های طولانی (jet lag) به کار می‌رود.

اثرات فارماکولوژیک و مصارف بالینی

۱) *Jet Lag* ـ این پدیده که نوعی اختلال در چرخه خواب ـ بیداری است، زمانی روی می‌دهد که میان زمان خارجی ساعت روز یا شب و ساعت سیرکادین (زمان داخلی) مسافر، ناهماهنگی ایجاد گردد. زمان داخلی نه تنها ریتم خواب روزانه را تنظیم می‌کند، بلکه مسئول تنظیم درجه حرارت بدن و بسیاری از سیستم‌های متابولیک می‌باشد. تنظیم ساعت سیرکادین به نور (به عنوان مهم‌ترین عامل) بستگی دارد.

Jet lag بیش از همه در افرادی که زیاد مسافرت می‌کنند و خدمه کابین هواپیما دیده می‌شود. علایم اصلی این پدیده عبارتند از خواب‌آلودگی در طی روز، بی‌خوابی، بیدارشدن‌های مکرر و ناراحتی گوارشی. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که تجویز ملاتونین می‌تواند احساس خستگی در طی روز را کاهش دهد، خلق را بهبود بخشد و زمان گذر از این اختلال را کوتاه نماید (بازگشت به الگوهای طبیعی خواب، انرژی و هشیاری). این نتایج همچنین توسط یک مرور سیستماتیک نیز حمایت می‌شود که نشان داد ملاتونین در مقایسه با دارونما برای سریع‌تر به خواب رفتن و داشتن خوابی بهتر در مقصد سفر بیشتر کمک می‌کند. با مسافرت به مناطقی که حداقل ۵ منطقه زمانی از مبدأ فاصله دارند می‌توان با مصرف ملاتونین در زمان نزدیک به هنگام خواب (ساعت ۱۰ بعد از ظهر تا نیمه شب) در مقصد جدید، علایم jet lag را کاهش داد. تصور بر این است که با افزایش فاصله و تعداد مناطق زمانی بین مبدأ و مقصد منافع ملاتونین بیشتر می‌شود. به علاوه، به نظر می‌رسد ملاتونین در مسافرت به سمت مشرق مؤثرتر از مسافرت به سمت مغرب می‌باشد. در نهایت، افزایش تماس با آفتاب در مقصد جدید نیز به تنظیم مجدد ساعت داخلی بدن کمک می‌کند.

۲) *بی‌خوابی* ـ ملاتونین برای درمان اختلالات مختلف خواب، از جمله بی‌خوابی و سندرم مرحله تأخیری خواب مورد مطالعه قرار گرفته است. در داوطلبان سالم، ملاتونین موجب تسهیل آغاز خواب، مدت و کیفیت خواب شده که مطرح‌کننده یک اثر فارماکولوژیک خواب‌آور می‌باشد. همچنین نشان داده شده که ملاتونین موجب افزایش خواب REM می‌شود. این یافته‌ها به ساخت راملتئون (یک داروی خواب‌آور نیازمند نسخه) انجامید که یک آگونیست گیرنده‌های ملاتونین است (فصل ۲۲).

مطالعات بالینی در بیماران مبتلا به اختلالات خواب مشخص کرده که مکمل خوراکی ملاتونین می‌تواند الگوی خواب را تغییر دهد. ملاتونین در برخی از بیماران که به علت مصرف بلاکرهای بتا دچار بی‌خوابی می‌شوند، مؤثر به نظر می‌رسد. بهبود عینی و نیز احساس فردی از کیفیت خواب و تسهیل در آغاز و افزایش دوره خواب گزارش شده است. مخصوصاً، نشان داده شده که مصرف ملاتونین در زمان خواب مطلوب فرد در حالی که چراغ‌ها خاموش هستند باعث بهبود هشیاری صبح هنگام و کیفیت خواب در مقایسه با دارونما می‌شود. این اثرات هم در بزرگسالان جوان و هم در افراد مسن‌تر (۸۰-۱۸ سال) مشاهده شده است. جالب است که سطح

پایه ملاتونین درون‌زاد نمی‌تواند کارایی ملاتونین برون‌زاد را پیش‌بینی کند.

۳) اضطراب قبل و بعد از عمل جراحی در بزرگسالان - تجویز ملاتونین به عنوان پیش‌دارو موجب کاهش اضطراب پیش از عمل جراحی در بزرگسالان می‌شود. ممکن است ملاتونین به اندازه میدازولام در کاهش اضطراب قبل از یک پروسیجر جراحی مؤثر باشد (۱۰۰-۵۰ دقیقه بعد از تجویز اندازه‌گیری شده است). تأثیر ملاتونین بر اضطراب پس از عمل جراحی در بالغین متفاوت است، اما مطالعات از یک کاهش کلی در میزان اضطراب در مقایسه با سطح اضطراب قبل از عمل حمایت می‌کنند.

۴) عملکرد تولیدمثلی در فرد مؤنث - به نظر می‌رسد وجود ملاتونین درون سیستم تولیدمثلی مؤنث امری شایع در بین پستانداران است و براساس تحقیقات در کاهش استرس اکسیداتیو نقش دارد. گیرنده‌های ملاتونین در غشای سلول‌های گرانولوزای تخمدان شناسایی شده‌اند و مقادیر بالایی از ملاتونین در مایع فولیکولار یافته شده است. پیشنهاد برخی مطالعات این است که می‌توان از ملاتونین به عنوان درمان کمکی در معالجه ناباروری با IVF از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و بنابراین بهبود کیفیت اووسیت و رویان طی القای تخمک‌گذاری و بازیابی تخمک استفاده کرد. نیاز به ملاتونین طی بارداری افزایش می‌یابد و محققان در حال ارزیابی نقش آن در پره‌اکلامپسی و ناتوانی عصبی نوزادی هستند. ذکر این نکته مهم است که ملاتونین فاقد اثرات تراتوژن در صورت مصرف حین بارداری می‌باشد. مکمل ملاتونین می‌تواند میزان آزادسازی پرولاکتین در زنان را کاهش دهد و بنابراین باید از مصرف آن در زنان شیرده اجتناب شده و یا با احتیاط مصرف گردد.

۵) عملکرد تولیدمثلی در فرد مذکر - گیرنده‌های ملاتونین بر روی اسپرماتوزوا شناسایی شده‌اند که احتمالاً نشان‌دهنده نقش ملاتونین در عملکرد اسپرم می‌باشد. وقتی به نمونه‌های مایع منی ملاتونین اضافه شد تحرک اسپرم‌ها افزایش یافته و آپوپتوز زودرس مهار شد. این یافته‌ها مطرح کننده این هستند که ملاتونین می‌تواند در باروری مردان اهمیت داشته باشد؛ اگرچه به تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز هست.

عوارض ناخواسته

ظاهراً ملاتونین به خوبی تحمل می‌شود و برای کمک به خواب نسبت به داروهای OTC ترجیح داده می‌شود. هر چند عوارضی نیز گزارش شده، از جمله خواب‌آلودگی در طی روز بعد، خستگی، گیجی، سردرد و تحریک‌پذیری. علایم گذرای افسردگی و عدم لذت (dysphoria) نیز به ندرت گزارش شده است. ملاتونین ممکن است بر فشارخون اثر گذارد (هم افزایش و هم کاهش فشارخون گزارش شده است). پایش دقیق توصیه شده است، به ویژه در بیمارانی که حین مصرف داروهای ضد فشارخون، درمان با ملاتونین را آغاز می‌کنند.

تداخلات دارویی

تداخلات دارویی ملاتونین به طور کامل مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. با این حال، مطالعات مختلف نشان داده‌اند که غلظت ملاتونین به وسیله تعدادی از داروها، از جمله NSAIDها، ضدافسردگی‌ها، آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده بتا، اسکوپولامین و سدیم والپروات تغییر می‌یابد. اهمیت بالینی این اثرات ناشناخته است. متابولیسم ملاتونین بر عهده CYP450 IA2 است و احتمال تداخل با داروهایی که ایزوزیم IA2 را مهار یا القا می‌کنند (از جمله فلووکسامین)، وجود دارد. ملاتونین ممکن است زمان پروترومبین را کاهش داده و در تئوری اثرات درمانی وارفارین را کاهش دهد. براساس یک آنالیز آزمایشگاهی، رابطه دوز - پاسخ بین غلظت پلاسمایی ملاتونین و فعالیت انعقادی مشاهده شد. در صورتی که درمان با هر دو ترکیب در نظر باشد، مانیتورینگ دقیق باید انجام شود، به خصوص اگر قرار است ملاتونین به صورت کوتاه‌مدت تجویز گردد. ملاتونین ممکن است با نیفدیپین تداخل کند که احتمالاً به افزایش فشارخون و ضربان قلب می‌انجامد. مکانیسم دقیق روشن نیست.

میزان مصرف

۱) *Jet Lag* - به نظر می‌رسد دوزهای روزانه ۵mg-۰/۵ اثر یکسانی در درمان jet lag دارند. هر چند، دوز ۵mg باعث تسریع در به خواب رفتن و کیفیت بهتر خواب در مقایسه با دوزهای کمتر می‌شود. فرمولاسیون‌هایی که فوراً آزاد می‌شوند ترجیح داده می‌شوند و باید موقع خواب مطلوب (۱۲-۱۰ شب) هنگام رسیدن به مقصد جدید و به مدت ۳-۱ شب تجویز شوند. وجود یک محیط تاریک در مصرف ملاتونین مهم است و در صورت امکان، چراغ اتاق باید خاموش شود. ارزش فرمولاسیون‌های آهسته‌رهش ناشناخته است و شواهد نشان می‌دهند که فرمولاسیون‌های با شروع اثر سریع که کوتاه‌اثر و با اثر اوج بالا[1] هستند مؤثرتر می‌باشند. همچنین قرارگرفتن در معرض آفتاب در مقصد می‌تواند تأثیر مهمی در تنظیم چرخه خواب - بیداری داشته باشد.

1. High-Peak effect

۴) بی‌خوابی - دوز ۰/۳-۳mg از فرمولاسیون سریع رهش به صورت خوراکی هر شب امتحان شده است. کمترین دوز مؤثر باید در ابتدا مصرف شود و هر ۳۰ دقیقه قابل تکرار است تا حداکثر ۱۰-۲۰mg. فرمولاسیون‌های پیوسته‌رهش مؤثرند و از آنها هم می‌توان استفاده کرد، اما همان‌طور که قبلاً ذکر شد ممکن است نسبت به فرمولاسیون‌های سریع‌رهش مزیت کمتری داشته باشند. فرمولاسیون‌های پیوسته‌رهش، گران‌تر نیز هستند.

منابع

Agbabiaka TB et al: *Serenoa repens* (saw palmetto): A systematic review of adverse events. Drug Saf 2009;32:637.

Ardjomand-Woelkart K, Bauer R: Review and assessment of safety data of orally used echinacea preparations. Planta Med 2016;82:17.

Banach M et al: Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2015;90:24.

Barnes J et al: Echinacea species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): A review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. Pharm Pharmacol 2005;57:929.

Barton DL et al: Wisconsin ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer related fatigue: A randomized, double-blind trial, N7C2. J Natl Cancer Inst 2013;105:1230.

Birks J, Evans JG: *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009:1:CD003120.

Brzezinski A et al: Effects of exogenous melatonin on sleep: A meta-analysis. Sleep Med Rev 2005;9:41.

Buck AC: Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. J Urol 2004;172:1792.

Butterweck V, Schmidt M: St John's wort: Role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. Wien Med Wochenschr 2007;157:356.

Capasso A: Antioxidant action and therapeutic efficacy of *Allium sativum* L. Molecules 2013;18:690.

Chen X, Hong Y, Zheng P: Efficacy and safety of gingko biloba as an adjunct therapy in chronic schizophrenia: A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. Psychiatry Res 2015;228:121.

Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA: Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: A meta-analysis. Am J Clin Nutr 2013;97:268.

Franco OH et al: Use of plant-based therapies and menopausal symptoms. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2016;315:2554.

Fried MW et al: Effect of silymarin (milk thistle) on liver disease in patients with chronic hepatitis C unsuccessfully treated with interferon therapy. JAMA 2012;308:274.

Garcia-Cazarin ML et al: Dietary supplement research portfolio at the NIH, 2009-2011. J Nutri 2014;144:414.

Geller AI, et al: Emergency department visits for adverse events related to dietary supplements. N Engl J Med 2015;373:1531.

Hansen MV, et al: Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015;4:CD009861.

Heitmann K et al: Pregnancy outcomes after prenatal exposure to echinacea: The Norwegian mother and child cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2016;72:623.

Herxheimer A, Petrie KJ: Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. Cochrane Database Syst Rev 2002;2:CD001520.

Ho MJ, Bellusci A, Wright JM: Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009;4:CD007435.

Hudson JB: Applications of phytomedicine *Echinacea purpurea* (Purple Coneflower) in infectious diseases. J Biomed Biotechnol 2012;2012:769896.

Izzo AA et al: A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse effects, and drug interactions of herbal remedies. Phytother Res 2016;30:4691.

Kang S, Min H: Ginseng, the immunity boost: Effects of *Panax ginseng* on the immune system. J Ginseng Res 2012;36:354.

Kantor ED et al: Trends in dietary supplement use among US adults from 1999-2012. JAMA 2016;316:1464.

Karsch-Völk M et al: Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2014;2:CD000530.

Kim HJ, Kim P, Shin CY: A comprehensive review of the therapeutic and pharmacologic effects of ginseng and ginsenosides in central nervous system. J Ginseng Res 2013;37:8.

Komishono AM, et al: The effect of ginseng (genus *Panax*) on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Hum Hypertension 2016;30:619.

Nicolai SP et al: Ginkgo biloba for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD006888.

Qaseem A et al: Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2016;164:350.

Rambaldi A et al: Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD003620.

Ried K: Garlic lowers blood pressure in hypertensive individuals, regulates serum cholesterol, and stimulates immunity: An updated meta-analysis and review. J Nutr 2016;146(suppl):389S.

Ried K, Toben C, Fakler P: Effect of garlic on serum lipids: An updated meta-analysis. Nutr Rev 2013;71:282.

Scheer FAJL et al: Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: A randomized controlled trial. Sleep 2012;35:1395.

Schergis JL et al: Panax ginseng in randomized controlled trials: A systematic review. Phytother Res 2013;27:949.

Seida JK, Durec T, Kuhle S: North American (*Panax quinquefolius*) and Asian ginseng (*Panax ginseng*) preparations for prevention of the common cold in healthy adults: A systematic review. Evid Based Complement Alternat Med 2011;2011:282151.

Sharma M et al: Bactericidal and anti-inflammatory properties of a standardized echinacea extract (Echinaforce): Dual actions against respiratory bacteria. Phytomedicine 2010;17:563.

Sharma M et al: The efficacy of echinacea in a 3-D tissue model of human airway epithelium. Phytother Res 2010;24:900.

Shi C et al: Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: From action mechanisms to medical practice. Int J Mol Sci 2010;11:107.

Tacklind J et al: *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD001423.

Tan MS et al: Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis 2015;43:589.

Van Vijven JP et al: Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: A systematic review. Osteoarthritis Cartilage 2012;20:809.

Vellas B et al: Long term use of standardized ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): A randomized placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2012;11:836.

Wu D et al: Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Int J Clin Pract 2013;67:585.

پاسخ مطالعهٔ موردی

نشان داده شده که سیر فواید چشم‌گیری در پایین آوردن کلسترول تام، LDL، و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک دارد، اما این اثرات متوسط هستند و بعید است انقدر قوی باشند که بتوانند مقادیر آزمایشگاهی را در این بیمار کاهش داده و به حد نرمال برسانند. اگرچه دیابت این بیمار تحت کنترل است، فشارخون بالای وی، او را در خطر عوارض میکرووسکولار دیابت قرار می‌دهد. این امر ارزیابی مجدد مصرف مرتب داروها توسط او، دوز بنازپریل برای فشارخون و سیمواستاتین برای هیپرلیپیدمی و دوره درمان را ضروری می‌سازد. وی از ملاقات با یک متخصص تغذیه سود خواهد برد، زیرا غذاهای بسته‌بندی منجمد که برای شام مصرف می‌کند ممکن است سرشار از سدیم باشند که می‌تواند دلیل بالارفتن فشارخون وی باشد. اضافه کردن ورزش به برنامه روتین هفتگی بیمار هم می‌تواند به کنترل وزن و سلامت کلی قلبی عروقی او کمک کند. اطلاعاتی که از فواید گل سنت‌جونز در بیماران دچار گرگرفتگی حمایت می‌کنند مقدماتی اما امیدوارکننده هستند. داده‌های خوبی از استفاده این گیاه برای تسکین علائم

افسردگی خفیف تا متوسط وقتی که به مدت حداکثر یکسال مصرف شود حمایت می‌کنند. با این حال، این بیمار کاندید مناسبی برای گل سنت‌جونز (القاکننده‌ی سیتوکروم P450، IA2، 2C9، 3A4) محسوب نمی‌شود، به دلیل داروهای نسخه‌ای که مصرف می‌کند و احتمال تداخل بین این گیاه و داروهایش. مکمل‌های غذایی متعددی که در این فصل مرور شدند (سیر، ginkgo، جینسنگ) ممکن است اثرات ضدپلاکت داشته باشند که می‌توانند افزاینده‌ی این اثر در ایبوپروفن باشد. اگر این بیمار وارفارین هم مصرف می‌کرد، تداخلات دارویی دیگری هم می‌توانست با کوآنزیم Q10 (ساختار شبیه ویتامین K)، گل سنت‌جونز، و ملاتونین (در آزمایشگاه زمان پروترومبین را کاهش می‌دهد) رخ دهد و منجر به کاهش اثر وارفارین شود و یا در اثر تداخل با گلوکزآمین (افزایش INR) منجر به افزایش اثر وارفارین شود.

فصل

۶۵

تجویز منطقی داروها و نحوه نسخه‌نویسی

Paul W. Lofholm, PharmD, & Bertram G. katzung, MD, phD

پس از این که یک بیمار مورد ارزیابی و تشخیص قرار گرفت، پزشک اغلب می‌تواند از بین مجموعه برخوردهای درمانی یکی را گزینش نماید. تجویز دارو، جراحی، روان‌درمانی، پرتودرمانی، فیزیوتراپی، آموزش بهداشت، مشاوره، انجام مشورت بیشتر، یا عدم درمان، از انتخاب‌های ممکن می‌باشند. از این گزینه‌ها، درمان دارویی به مراتب معمول‌تر از بقیه می‌باشد. در اکثر موارد، این امر مستلزم نوشتن یک نسخه است. نسخه عبارت است از دستور شخص تجویزکننده جهت مهیا نمودن یک درمان خاص ـ معمولاً دارو ـ جهت یک بیمار خاص. هنگامی که بیماری به مطب مراجعه می‌کند، پزشک یا دیگر شخص صلاحیت‌دار حرفه‌های بهداشتی، در ۶۷٪ موارد دارو تجویز خواهد نمود؛ و به طور متوسط برای هر ویزیت مطب یک نسخه نوشته می‌شود، زیرا ممکن است در برخی ویزیت‌های منفرد، بیش از یک نسخه نوشته شود.

در این فصل، طرحی جهت نسخه‌نویسی ارائه می‌شود. سپس شکل فیزیکی نسخه، اشتباهات شایع در امر نسخه‌نویسی و الزامات قانونی که بر ویژگی‌های گوناگون فرایند نسخه‌نویسی حاکم می‌باشد، مورد بحث قرار می‌گیرند. سرانجام، برخی از عوامل اجتماعی و اقتصادی دخیل در امر تجویز و استفاده از دارو، شرح داده می‌شوند.

تجویز منطقی دارو

نوشتن یک نسخه، همانند هر فرایند دیگر در طب، می‌باید بر اساس مجموعه‌ای از مراحل منطقی صورت پذیرد:

۱. تشخیص خاص را معلوم نمایید: نسخه‌هایی که فقط براساس تمایل به جلب رضایت روانی بیمار از لحاظ انجام نوعی درمان نوشته می‌شوند، غالباً رضایت‌بخش نبوده و ممکن است موجب تأثیرات نامطلوب شوند. تعیین یک تشخیص خاص، حتی اگر «فرضی» باشد، جهت پیشروی به مرحله بعد لازم است. برای مثال، اگر تشخیص یک بیمار آرتریت روماتوئید باشد، این تشخیص و منطق پایهٔ آن را می‌بایست به بیمار انتقال داد.

۲. پاتوفیزیولوژی تشخیص گزینش شده را در نظر بگیرید: اگر اختلال به خوبی درک گردد، تجویزکننده دارو در وضعیت بسیار بهتری جهت انتخاب درمان مؤثر می‌باشد. به عنوان مثال، افزایش آگاهی در مورد میانجی‌های التهاب، مصرف مؤثرتر NASAIDها و سایر داروهای مورد استفاده در آرتریت روماتوئید را ممکن خواهد ساخت. به بیمار می‌بایست اطلاعات مربوط به فیزیوپاتولوژی در سطح و میزان مناسب داده شود. بسیاری از داروخانه‌ها، وب‌سایت‌ها و مؤسسات عمومی و خصوصی مربوط به بیماری‌ها (مثلاً انجمن قلب آمریکا، جامعه آمریکایی سرطان، مؤسسه آرتریت) جزوات اطلاعاتی مناسب بیماران، فراهم می‌نمایند.

۳. یک هدف درمانی مشخص را گزینش نمایید: برای هر یک از فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک تعیین شده در مرحله قبل، یک هدف درمانی باید انتخاب شود. در بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید، تسکین درد از طریق تخفیف فرآیند التهابی یکی از اهداف درمانی است که گروه‌های دارویی که باید در نظر گرفته شوند را مشخص خواهد نمود. متوقف نمودن سیر بیماری در آرتریت روماتوئید، هدف درمانی متفاوتی است که ممکن است منجر به در نظرگیری گروه‌های دیگر دارویی و تجویز آنها شود.

۴. داروی انتخابی را گزینش نمایید: هر یک از اهداف درمانی مشخص شده در مرحله قبل، یک یا چند گروه دارویی را در نظر خواهد آورد. گزینش داروی انتخابی از میان این گروه‌ها براساس ملاحظه ویژگی‌های خاص بیمار و تظاهر بالینی، صورت

خواهد گرفت. فرآیند گزینشی که به عنوان بخشی از «پزشکی دقیق»[1] بر آن تأکید شده است. در مورد برخی داروها، ویژگی‌هایی مثل سن، سایر بیماری‌ها، و دیگر داروهای مورد مصرف (به علت خطر درمان تکراری و یا واکنش‌های بین دارویی)، در تعیین مناسب‌ترین دارو جهت معالجه شکایت موجود، فوق‌العاده مهم می‌باشند. همچنان که ابزارهای پزشکی دقیق اطلاعات جزئی‌تری (مثل موتاسیون در آنزیم‌های متابولیزه کننده داروها ـ یا فارماکوژنومیک) فراهم می‌کنند، فرآیند گزینش دارو متمرکزتر می‌شود. در مثال بیمار دچار آرتریت روماتوئیدِ احتمالی، اطلاع از این که سابقه عدم تحمل آسپیرین یا بیماری زخم پپتیک وجود دارد، این که هزینه دارو عامل مخصوصاً مهمی باشد، نوع بیمه بیمار و این که نیاز به دوز روزانه یک بار باشد، مهم خواهد بود. براساس این اطلاعات، احتمالاً دارویی از گروه ضدالتهاب غیراستروئیدی انتخاب خواهد شد. اگر بیمار بیماری زخم پپتیک ندارد، اما نیاز به درمان کم‌هزینه دارد، ایبوپروفن و ناپروکسن انتخاب‌های منطقی خواهند بود.

۵. دوزبندی مناسب را تعیین نمایید: رژیم دوز مصرفی، عمدتاً به واسطه فارماکوکینتیک دارو در آن بیمار تعیین می‌گردد. اگر مشخص باشد که بیمار دچار اختلال در اعضاء مهم و ضروری جهت دفع داروی انتخاب شده است، تنظیم رژیم «متوسط» لازم خواهد بود. در مورد دارویی مثل ایبوپروفن که عمدتاً توسط کلیه دفع می‌گردد، عملکرد کلیوی می‌باید ارزیابی شود. اگر عملکرد کلیوی طبیعی باشد، با توجه به نیمه عمر ایبوپروفن (حدود ۲ ساعت) مصرف روزانه ۳ یا ۴ بار لازم خواهد بود. دوز پیشنهاد شده در این کتاب، کتب دارویی و جزوات منتشره از کارخانه سازنده، ۸۰۰-۴۰۰mg و ۴ بار در روز می‌باشد.

۶. طرحی جهت نظارت بر تأثیر دارو و تعیین یک نقطه نهایی برای درمان، تدبیر کنید: تجویزکننده دارو باید قادر باشد تا به بیمار تشریح کند، انواع تأثیرات دارویی که زیر نظر خواهند بود، کدام بوده و چگونه زیر نظر گرفته می‌شود (شامل تست‌های آزمایشگاهی در صورت لزوم) و چه علایم و نشانه‌هایی را بیمار می‌باید گزارش نماید. در مورد بیماری‌هایی که طول مدت محدودی از درمان را ایجاب می‌کنند (مثلاً اکثر عفونت‌ها) طول دوره درمان می‌باید واضح و مشخص گردد، به طوری که بیمار مصرف دارو را زودتر از موعد متوقف نکند و درک کند که چرا احتمالاً نیاز به تجدید نسخه نخواهد بود. در مورد بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید، لزوم درمان درازمدت (احتمالاً همیشگی) از جمله چگونگی تجدید نسخه می‌بایست توضیح داده شود. شخص تجویزکننده همچنین باید بروز هرگونه تغییر در وضعیت بیمار را که مستلزم تغییر در درمان باشد، مشخص نماید. به عنوان مثال، در بیمار دچار آرتریت روماتوئید، بروز خونریزی دستگاه گوارش، تغییر فوری درمان دارویی و انجام اقدامات فوری در مورد خونریزی را ایجاب خواهد نمود. سمیت‌های مهمی که توجه فوری را ایجاب می‌نمایند، می‌بایستی به وضوح برای بیمار شرح داده شوند.

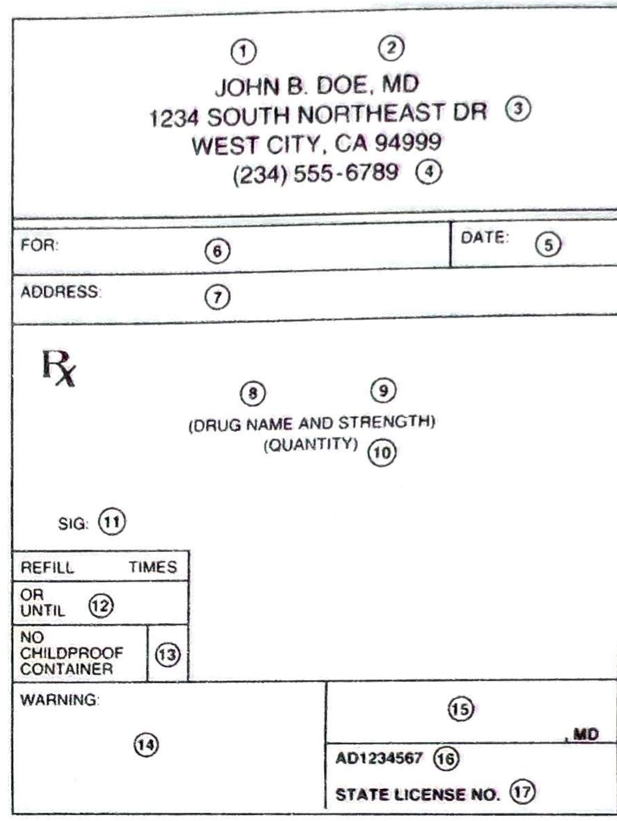
۷. برنامه‌ای جهت آموزش بیمار طرح کنید: تجویزکننده دارو و سایر اعضای تیم بهداشتی باید آمادگی تکرار، توسعه، و تأکید بر اطلاعات انتقال داده شده به بیمار را، به هر تعداد دفعات که لازم باشد، داشته باشند. هر چه داروی تجویزشده سمی‌تر باشد، اهمیت این برنامه آموزشی بیشتر است. اهمیت آگاهی دادن و سهیم نمودن بیماران در هر یک از مراحل شرح داده شده، می‌باید شناخته شود، همان طور که در تجربه با داروهای تراتوژن نشان داده شده است (فصل ۵۹). بسیاری از داروسازها این گونه اطلاعات را در مورد هر بار تجدید نسخه برای بیمار تکرار می‌کنند ولی تجویزکننده نباید مطمئن باشد که این امر رخ می‌دهد.

نسخه

با وجودی که نسخه تجویز شده را می‌توان بر روی هر قطعه کاغذی نوشت (تا زمانی که همه عناصر قانونی موجود باشند)، معمولاً شکل خاصی دارد. یک نمونه نسخه چاپ شده جهت بیماران سرپایی در شکل ۱-۶۵ نشان داده شده است.

در مجموعه بیمارستانی، داروها بر روی صفحه خاصی از پرونده بیمارستانی بیمار موسوم به **برگ دستورات پزشک (POS) یا chart order**، نسخه می‌شوند. در محیط پرونده‌های پزشکی الکترونیکی نسخه‌ها از طریق ورودی دستورات الکترونیکی ثبت می‌شوند. داروهای موجود در این نسخه براساس قواعد پرسنل پزشکی، توسط کمیته دارویی و درمانی بیمارستان مشخص می‌گردند. نام بیمار بر روی فرم تایپ یا نوشته می‌شود؛ دستورات دارویی شامل نام و قدرت دارو، دوز، نحوه مصرف و تعداد موارد مصرف، تاریخ، سایر اطلاعات مرتبط، و امضای تجویزکننده داروها می‌باشد. غالباً طول دوره درمان یا تعداد دوزهای مصرفی ذکر نمی‌شود؛ بنابراین مصرف دارو ادامه می‌یابد تا زمانی که تجویزکننده، دستور آن را متوقف نماید، یا تا زمانی که براساس یک مشی روتین (عمومی) به آن خاتمه داده شود، مثلاً یک مشی متوقف کردن دستورات.

1. Precision Medicine



شکل ۱-۶۵. شکل معمول نسخه بیماران سرپایی. شماره‌های داخل دایره، در متن کتاب توضیح داده شده‌اند.

یک دستور دارویی معمول می‌تواند به شکل ذیل باشد:

3/12/16

10:30 a.m.

(1) Ampicillin 500mg IV q6h 5 days

(2) Aspirin 0.6gr per rectum q6h prn temp over 101

[امضا] دکتر ژانت ب، دوئه

بنابراین، اجزاء دستور دارویی بیمارستانی معادل اجزاء قسمت مرکزی (شماره‌های ۱۵، ۱۱-۸، ۵) از نسخه بیمار سرپایی می‌باشند.

عناصر تشکیل دهنده نسخه

چهار عنصر اول از نسخه بیمار سرپایی (موارد شماره‌گذاری شده در شکل ۱-۶۵ را ببینید)، هویت تجویزکننده را مشخص می‌کنند: نام، تعیین نوع مدرک (یعنی درجه حرفه پزشکی)، آدرس و شماره تلفن مطب. پیش از آن که نسخه پیچیده شود، داروساز باید از واقعی بودن هویت تجویزکننده دارو مطمئن باشد و بتواند در صورت بروز هرگونه سؤالی، توسط تلفن با تجویزکننده دارو تماس بگیرد. عنصر پنجم تاریخی است که در آن نسخه نوشته شده؛ جای آن باید در بالای فرم نسخه یا در آغاز (حاشیه سمت چپ) دستور دارویی باشد. از آن جا که دستور دارویی ارزش قانونی دارد و معمولاً ارتباط زمانی با تاریخ انجام مصاحبه بیمار - تجویزکننده دارو خواهد داشت، داروساز می‌بایست در صورتی که زمان زیادی از هنگام نوشتن نسخه گذشته است، بدون کسب تکلیف توسط تلفن از پیچیدن آن نسخه خودداری نماید.

عناصر ۶ و ۷، نام و آدرس بیمار را مشخص می‌کنند. نام و آدرس کامل بیمار باید به طور واضح قابل خواندن باشد.

بدنه نسخه حاوی عناصر ۸ تا ۱۱ است که نوع دارو، قدرت و میزانی که قابل عرضه می‌باشد، دوز آن، و دستورات کامل جهت مصرف آن را مشخص می‌کند. هنگام نوشتن نام دارو (عنصر ۸)، می‌توان از نام تجاری (نام اختصاصی) یا نام ژنریک (نام غیراختصاصی) استفاده نمود. دلایل استفاده از هر یک در ذیل شرح داده شده است. قدرت دارو (عنصر ۹) می‌بایست برحسب واحد متریک نوشته شود. اما شخص تجویزکننده باید با هر دو سیستم مورد استفاده در حال حاضر آشنا باشد: سیستم قدیمی (apothecary) و سیستم جدید (متریک). به دلایل کاربردی، تبدیلات تقریبی ذیل مفید می‌باشند:

۱جو[1]=۰/۰۶۵g (غالباً ۶۰mg در نظر گرفته می‌شود) جو (grain,gr)

۱۵gr=۱g

۱=۳۰mL اونس (oz)

۱=۵mL قاشق چایخوری (tsp)

۱=۱۵mL قاشق غذاخوری (tbsp)

۱=۱۰۰۰mL کوارت (qt)

قطره ۱=۱ مینیم (minim)

۲۰=۱mL قطره (gtt)

۲/۲=۱Kg پوند (lb)

قدرت یک محلول معمولاً به صورت میزان ماده حل شده در حلال کافی جهت ایجاد ۱۰۰ میلی‌لیتر حجم، بیان می‌شود؛ به عنوان نمونه، محلول ۲۰٪ کلرید پتاسیم، ۲۰ گرم از آن را در هر دسی‌لیتر دارا می‌باشد (گرم در دسی‌لیتر). هم غلظت و هم حجم می‌بایست به صراحت نوشته شوند.

هنگام تعیین میزان داروی نسخه شده می‌بایست موارد ذیل در نظر گرفته شده باشند: طول مدت درمان مورد انتظار، هزینه، نیاز به ادامه تماس با درمانگاه یا پزشک، احتمال سوءمصرف دارو، و پتانسیل سمیت یا مصرف بیش از حد دارو. همچنین باید به مقادیر استاندارد موجود از محصول و این که نسخه اولیه بوده یا نسخه

1. grain (gr)

تکراری یا تجدید نسخه می‌باشد، توجه شود. اگر ۱۰ روز درمان برای معالجه مؤثر یک عفونت استرپتوکوکی لازم است، باید مقدار مناسب جهت دوره کامل درمانی تجویز شده باشد. قرص‌های جلوگیری از بارداری غالباً به مدت ۱ سال یا تا زمان معاینه بعدی تجویز می‌شوند؛ اما برخی افراد ممکن است قادر نباشند برای داروی یک سال به یک باره هزینه کنند؛ بنابراین، می‌توان برای ۳ ماه دارو تجویز نمود و دستورات مربوط به تجدید نسخه برای ۳ دفعه یا به مدت ۱ سال را در نسخه نوشت (عنصر ۱۲). برنامه‌های بعضی از بیمه‌ها مقدار دارویی را که تحت بیمه پرداخت می‌شود محدود می‌کند - معمولاً به اندازه‌ی مصرف یک ماه. بالاخره، در اولین بار تجویز دارو جهت استفاده در درمان یک بیماری مزمن، مقدار اولیه می‌بایست کم بوده، تجدید نسخه به مقادیر بیشتر نوشته شود. هدف از شروع درمان با مقدار کم دارو، کاهش هزینه در صورت عدم تحمل دارو توسط بیمار است. هنگامی که مشخص گردید که عدم تحمل مشکلی محسوب نمی‌شود، بیمار می‌تواند مقدار بیشتری از دارو را با فواصل زمانی بیشتر خریداری کند و گاهاً هزینه کمتر به همراه خواهد داشت.

دستورات مصرف (عنصر ۱۱) می‌بایست مختص دارو و مختص بیمار نوشته شده باشند. هر چه دستورات ساده‌تر باشد، بهتر است؛ و هر چه تعداد دوزها (و داروها)ی مصرفی در روز کمتر باشد، بهتر خواهد بود. عدم پذیرش بیمار (عدم رعایت رژیم دارویی) یک علت عمده شکست درمان می‌باشد. برای آن که به بیماران کمک شود که مصرف داروهایشان را به خاطر بیاورند، تجویزکننده دارو غالباً یاد می‌دهد که دارو را در زمان یا حوالی وعده‌های غذایی و به هنگام خواب، مصرف نمایند. اما مهم است که از بیمار راجع به عادات غذایی و سایر الگوهای زندگی سؤال شود، زیرا بسیاری از افراد، روزانه سه وعده غذایی با فواصل منظم مصرف نمی‌کنند.

دستور نحوه و زمان مصرف دارو، طول دوره درمان، و هدف از مصرف دارو باید توسط پزشک و توسط داروساز برای همه بیماران توضیح داده شود (هیچ کدام نباید فرض کند که دیگری این کار را انجام خواهد داد). علاوه بر این، نام دارو، منظوری که برای آن تجویز شده است، و طول دوره درمان باید بر روی هر برچسب دارویی نوشته شود، به طوری که در صورت بروز مسمومیت، دارو را بتوان به راحتی شناسایی نمود. نوشتن عبارت "طبق دستور مصرف شود" ممکن است کمتر وقت‌گیر باشد، اما غالباً موجب عدم پذیرش دستور، سردرگمی بیمار، و اشتباه در مصرف دارو می‌شود. دستورات مصرف باید واضح و خلاصه باشد تا از بروز مسمومیت اجتناب شده و بیشترین منفعت از درمان حاصل شود.

هر چند دستورات استفاده از دارو دیگر به زبان لاتین نوشته نمی‌شود، هنوز بسیاری از اختصارات لاتین (و برخی اختصارات دیگر که در ادامه آورده شده‌اند)، مورد استفاده هستند. دانستن این اختصارات برای داروساز توزیع‌کنندهٔ دارو ضروری بوده و برای نسخه‌نویسان مفید است. بعضی از اختصارات که هنوز مورد استفاده قرار می‌گیرند در جدول ۱-۶۵ آورده شده است.

توجه: بهتر و ایمن‌تر آن است که دستورات به طور کامل و بدون به کارگیری اختصارات نوشته شوند.

موارد (۱۲) تا (۱۴) در نسخه‌نویسی مربوط به دستورات ادامهٔ دارو پس از اتمام آن (تجدید نسخه)، لزوم استفاده از ظرف‌های ضددستیابی کودکان به دارو و دستورالعمل‌های اضافی که باید روی برچسب ذکر شوند (مثل "احتمال ایجاد خواب‌آلودگی"، "مشروبات الکلی نوشیده نشود") است. امروزه اغلب داروسازان نام دارو را روی برچسب آن قید می‌کنند، مگر این که دستور صریحی از طرف نویسندهٔ نسخه برای عدم انجام آن داده شده باشد. همچنین برخی از قرص‌ها و کپسول‌ها دارای نام حک شده یا چاپ شده روی خود هستند. داروسازان باید تاریخ انقضای دارو را روی برچسب آن ذکر کنند. اگر بیمار یا پزشک دادن دارو در ظرف‌های ضددستیابی کودکان را تقاضا کرده باشند، داروساز یا نسخه‌پیچ داروخانه باید دارو را در چنین ظرف‌هایی به بیمار بدهد. داروسازان نمی‌توانند نسخه‌ای را بدون اجازهٔ نویسندهٔ آن نسخه، تجدید کنند. نسخه‌نویسان می‌توانند در زمان نوشتن نسخه یا به وسیلهٔ تلفن یا روش الکترونیکی اجازه تجدید آن را بدهند. موارد (۱۵) تا (۱۷) در نسخه‌نویسی مربوط به امضای نویسنده نسخه و سایر اطلاعات شناسانندهٔ او مثل شماره‌ی کارت ملی (NPI)، شماره‌ی سازمان اجرایی دارو (DEA)، و یا شماره‌ی گواهی‌نامه‌ی ایالتی است.

خطاهای نسخه‌نویسی

متأسفانه، خطاهای نسخه‌نویسی شایع هستند. گروه‌های بسیاری که اطلاعات کاربردی را از طریق اینترنت ارائه می‌دهند، جهت کاهش و ثبت چنین خطاهایی طراحی شده‌اند. به عنوان مثال ISMP [1] و MERP [2].

همهٔ دستورات در نسخه باید خوانا و روشن، بدون ابهام، تاریخ‌دار (و ساعت‌دار در برگهٔ دارویی) و با امضای واضح باشد تا ارتباط مطلوبی بین نویسندهٔ نسخه، داروساز و پرستار برقرار گردد. علاوه بر آن، یک نسخهٔ خوب (یا برگهٔ دارویی) باید تا حدی دارای اطلاعات کافی باشد که داروساز یا پرستار بتوانند قبل از دادن دارو به بیمار اشتباهات احتمالی آن را پیدا کنند.

1. Institute for safe medication practice; http://www.ismp.org/
2. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention Program: http://www.nccmerp.org/about-medication/errors

جدول ۱-۶۵. اختصارات استفاده شده در نسخه‌ها و سفارشات نمودار.

حروف اختصاری	توضیح	حروف اختصاری	توضیح
ā	پیش از	PO	خوراکی
ac	پیش از غذا	PR	از طریق رکتوم
agit	تکان دهید	prn	هنگام نیاز
Aq	آب	q	هر
Aq dest	آب مقطر	qam,om	هر روز صبح
bid	دوبار در روز	qd (استفاده نشود)	هر روز (نوشته شود «روزانه»)
c̄	با	qh,q1h	هر ساعت
Cap	کپسول	q2h,q3h,etc	هر ۲ ساعت، هر ۳ ساعت، غیره
D5W,D$_5$W	دکستروز ۵٪ در آب	qhs	هرشب موقع خواب
dil	حل کنید، رقیق کنید	qid	روزی چهار بار
disp,dis	نسخه را بپیچید	qod (استفاده نشود)	یک روز در میان
Elix	الیگزیر	qs	به میزان کافی
Ext	عصاره	rept,repet	می‌تواند تکرار شود
G	گرم	Rx	بگیرید
Gr	جو	s̄	بدون
Gtt	قطره	SC,SQ	زیرجلدی
h	ساعت	sid(مربوط به دامپزشکی)	یک بار در روز
hs	به هنگام خواب	Sig,S	برچسب
IA	داخل شریانی	sos	در صورت لزوم
IM	داخل عضلانی	s̄s̄,ss	نیمی
IV	داخل وریدی	stat	یکبار
IVPB	IV Piggyback	sup,supp	شیاف
kg	کیلوگرم	tab	قرص
mEq,meq	میلی‌اکی‌والان	tbsp,T(استفاده نشود)	قاشق غذاخوری (همیشه بنویسید ۱۵mL)
Mg	میلی‌گرم	susp	سوسپانسیون
mcg,µg(استفاده نشود)	میکروگرم (همیشه به صورت کامل بنویسید)	tid	سه بار در روز
No	تعداد	Tr,tinct	تنتور
non rep	تکرار نشود	tsp (استفاده نشود)	قاشق چایخوری (همیشه بنویسید ۵mL)
OD	چشم راست	U (استفاده نشود)	واحد (همیشه به صورت کامل بنویسید)
OS,OL	چشم چپ	Vag	واژینال
OTC	بدون نیاز به نسخه	i,ii,iii,iv,etc	یک، دو،سه، چهار، غیره
OU	هر دو چشم	ʒ (استفاده نشود)	درم (واحد مایعات، ۳/۷ میلی‌لیتر)
p̄	پس از	℥ (استفاده نشود)	اونس (واحد مایعات، ۲۹/۶ میلی‌لیتر)
PC	پس از غذا		

در نسخه‌نویسی چند اشتباه متداول عبارتند از: خطاهایی که باعث حذف اطلاعات ضروری می‌شود، بد نسخه نوشتن که ممکن است منجر به اشتباه در دوز دارو یا زمان دادن دارو گردد و تجویز داروهایی که در شرایط خاصی نامناسب است.

حذف اطلاعات

خطاهای حذفی در دستورات بیمارستانی متداولند و ممکن است شامل دستورات زیر باشند: "داروها طبق دستور قبل از عمل داده شوند". که در این دستور فرض بر این است که "داروهای قبل از عمل" به طور مکتوب از نظر نوع و مقدار مشخص شده‌اند. "مایعات وریدی فعلی ادامه یابند"، که در این دستور معلوم نیست دقیقاً چه مایعی به چه مقداری و در چه فاصلهٔ زمانی باید داده شود. "قطره چشم ادامه یابد"، که اشاره نشده است کدام چشم مورد درمان بوده و چه دارویی با چه غلظتی و با چه توالی زمانی باید ادامه داشته باشد. در برگهٔ دستورات دارویی ممکن است قطع داروی قبلی همزمان با شروع داروی جدید ذکر نشود، ممکن است معمولی یا طولانی اثر بودن دارو معلوم نشده باشد، ممکن است اشاره به قدرت اثر یا توجهات لازم برای داروهای طولانی اثر بیان نشود، و یا ممکن است برای دستور "در صورت لزوم یا prn" شرایط تأمین کننده برای این لزوم، تعیین نگردد.

بد نوشتن نسخه

مرسوم است که بدنوشتن نسخه را با دست خط خوانا نوشتن مثال می‌زنند. البته سایر نمونه‌های بدنویسی نیز متداول است که اغلب خطرناک‌ترند. یکی از مهم‌ترین آنها جابجایی یا مبهم بودن نقطهٔ اعشار[1] است به طوری که مثلاً "1." به سادگی ممکن است "1," خوانده شود که این از نظر مقدار ده برابر آن است. پس لازم است که این علامت به طور واضح گذاشته شود و روش آسان برای اجتناب از این اشتباه گذاشتن صفر قبل از اعشار است. از طرف دیگر با افزودن صفر بعد از اعشار که ضرورتی ندارد احتمال بروز اشتباه افزایش می‌یابد. مثلاً "1.0mg" ممکن است "10mg" خوانده شود ولی اگر نوشته شود "1mg" این اشتباه رخ نمی‌دهد. مدتی است به طور قراردادی از ویرگول یا ممیز برای علامت اعشار استفاده می‌شد، ولی به دلیل احتمال اشتباه شدن آن با عدد یک، باید کنار گذاشته شود. همچنین هرگز نباید از علامت اختصاری "U" برای واحد استفاده شود، چون مثلاً "10U" به آسانی با "100" اشتباه گرفته می‌شود و همیشه باید از کلمهٔ "Units" برای این منظور استفاده گردد. برای مقادیری که در حد میکروگرم است نیز هرگز نباید علامت "µg" به کار برده شود، زیرا این علامت به راحتی با "mg" اشتباه گرفته شده و دوز دارویی را هزار برابر می‌کند! و باید کلمه microgram به طور کامل نوشته شود. اگر دارویی در دوزهای مختلف ساخته می‌شود، باید در دستورات دارویی مقدار دوز ذکر شود نه فقط شکل دارو. مثلاً دستور "یک آمپول فوروسماید" قابل قبول نیست، چون فوروسماید در آمپول‌های ۲۰، ۴۰ یا ۱۰۰ میلی‌گرمی وجود دارد. "OD" فقط برای رساندن مفهوم "چشم راست" می‌تواند به کار رود. قبلاً از آن برای به معنای "هر روز" هم استفاده شده و منجر به تجویز نامناسب دارو به چشم شده است. همین طور "QD" یا "Q.D" نباید نوشته شود، زیرا ممکن است به صورت "QID" خوانده شده و به جای یکبار، چهار بار مصرف شود. نباید حروف اختصاصی "ASA" برای آسپیرین "5-ASA" برای ۵- آمینوسالیسیلیک اسید یا "6MP" برای ۶- مرکاپتوپورین به کار رود؛ در عوض، نام کامل هر دارو باید نوشته شود. دست خط ناخوانا دربارهٔ داروهای با نام مشابه و اثرات بسیار متفاوت ممکن است باعث مرگ بیمار شود، داروهایی مانند استازولامید و استوهگزامید یا متوترکسات و متولازون. در چنین وضعیتی، بهترین راه اجتناب از اشتباهات، ذکر علت استفادهٔ دارو در نسخه است مثلاً "استازولامید، برای گلوکوم".

کمیته‌های درمانی و داروخانه برای کم کردن خطاها، برخی قوانین اضافی‌تر هم تعیین کرده‌اند؛ مانند لیست دارویی با هشدار بالا[2] و استفاده از یک ویرگول (در ایالات متحده) وقتی دوز دارو از ۹۹۹ بیشتر می‌شود.

تجویز داروی نامناسب

تجویز داروی نامناسب برای یک بیمار اغلب ناشی از موارد زیر است: ناتوانی در تشخیص موارد منع مصرف مربوط به بیماری‌های دیگری که ممکن است بیمار داشته باشد، بیماری‌های دیگری که ممکن است بیمار داشته باشد، کوتاهی در کسب اطلاعات دربارهٔ سایر داروهای مورد مصرف بیمار (شامل داروهایی که بدون نسخه فروخته می‌شوند) یا ناتوانی در تشخیص ناسازگاری فیزیکی شیمیایی احتمالی بین داروها که ممکن است با یکدیگر تداخل کنند. ممنوعیت مصرف داروها در صورت وجود بیماری‌های دیگر یا مشخصات فارماکوکینتیک آنها در مباحث دارویی این کتاب شرح داده شده است. بروشور همراه دارو نیز معمولاً اطلاعات مشابهی را دربر دارد. بسیاری از تداخلات مهم دارویی در فصل ۶۶ این کتاب آورده شده است. همچنان که در بروشور داروها هم آمده است.

ناسازگاری فیزیکی شیمیایی، نگرانی خاصی را در تجویز داروهای تزریقی برمی‌انگیزد. مثلاً برخی از انسولین‌های خاص

۱. در زبان لاتین، نقطه در ریاضیات علامت اعشار است.

2. High-Alert Medication list

نباید با هم مخلوط شوند. همچنین تجویز همزمان آنتی اسیدها یا مواد دارای محتوای فلزی زیاد ممکن است در جذب بسیاری از داروها (مثل تتراسیکلین) در روده اختلال ایجاد نمایند. بروشور خود دارو و کتاب "دستنامهٔ داروهای تزریقی Handbook on Injectable Drugs" منابع خوبی برای کسب اطلاعات در این مورد هستند.

نسخه‌نویسی الکترونیکی

امروزه هفتاد درصد از نسخه‌ها در امریکا به صورت الکترونیکی ثبت می‌شوند. کنگره قوانینی را در رابطه با نسخه‌نویسی الکترونیکی به تصویب رسانده است؛ از جمله لایحه بهبود مراقبت پزشکی برای بیماران و ارائه کنندگان (MIPPA) و برنامه مشوق ثبت الکترونیکی اطلاعات سلامت یا "برنامه استفادهٔ معنی‌دار". اساساً نسخه‌نویسی الکترونیکی یک جریان الکترونیکی از اطلاعات را بین نسخه‌نویس، واسطه، داروخانه، و برنامه بهداشتی فراهم می‌نماید. این برنامه بهداشتی اطلاعاتی در زمینه شایستگی بیمار، فرمول، منافع، هزینه‌ها، و گاهی اوقات تاریخچه پزشکی بیمار فراهم می‌نماید. پزشک، نوع دارو، دوز دارو، مقدار دارو و طریقه مصرف آن را انتخاب می‌نماید و این نسخه به داروخانه ارسال می‌گردد که در آنجا قسمت‌های مناسبی از فرم اطلاعات پر می‌شود. داروساز، دستورات پزشک را مرور نموده و در صورت مناسب‌بودن دارو را می‌پیچد. سیستم الکترونیکی باید از لایحه جابجایی‌پذیری و حساب‌پذیری بیمه سلامتی (HIPAA) تبعیت کند و باید یک قرارداد ارتباط تجاری بین طرفین وجود داشته باشد.

پزشک می‌تواند قبل از نسخه‌نویسی اطلاعاتی نظیر تداخلات بیماری - دارو و دارو - دارو یا هزینه دارو به عنوان بخشی از برنامه بهداشتی کسب کند. نام داروها ممکن است به صورت واضح نوشته شده باشند اما انتخاب دارو از داخل لیست‌های دارو می‌تواند اشکالات جدیدی ایجاد کند. امکان تمدید نسخه به صورت الکترونیکی و شناسایی سوءمصرف آن وجود دارد. از جهت نظری، زمان پیگیری دستورات پزشکی کاهش داده می‌شود و داروی بیمار به هنگام مراجعه وی به داروخانه آماده است.

اداره اجرای دارویی (DEA) قانون‌های جدیدی برای نسخه‌نویسی الکترونیکی داروهای تحت کنترل ایجاد کرده است. در حال حاضر، فقط پزشکان ثبت‌نام کرده می‌توانند نسخه‌نویسی الکترونیکی انجام دهند و چندین منبع اثبات هویت مستقل برای این کار مورد نیاز است: یک شماره pin منحصر به فرد، یک اسکن شبکیه، یا یک اثر انگشت. هدف جلوگیری از انحراف در تجویز دارو است. ثبت‌نام شدگان در DEA از جمله داروخانه‌ها و پزشکان پس از تأیید هویت و دریافت گواهینامه (سیستم تجویز داروهای کنترل شده) می‌توانند از طریق کامپیوتر و با استفاده از یک فرم مخصوص به تجویز داروی تحت کنترل اقدام کنند.

پذیرش[1] دارو توسط بیمار

پذیرش (که گاهی تبعیت خوانده می‌شود) دارو به پیگیری و انجام دستورات دارویی توسط بیمار اطلاق می‌شود. چهار نوع عدم پذیرش وجود دارد که به بروز اشتباهات دارویی و افزایش هزینه‌های مراقبت سلامت منجر می‌گردد.

۱. بیمار نمی‌تواند دارو را به دست آورد. بعضی تحقیقات نشان داده‌اند که یک سوم بیماران هیچگاه داروهای تجویز شده را دریافت نمی‌کنند. برخی از بیماران بیمارستان را بدون دریافت داروهای بعد از ترخیص ترک می‌کنند چون بیمه هزینه‌های آنها را برای بیمارستان پرداخت نمی‌کند و بعضی دیگر از بیمارستان بدون از سر گرفتن مصرف داروهای قبل از بستری شدن، مرخص می‌شوند. برخی از بیماران نمی‌توانند از لحاظ مالی داروهای تجویز شده را تهیه نمایند.

۲. بیماران نمی‌توانند دارو را آن طور که تجویز شده است مصرف کنند. مثال‌های آن عبارتند از: دوز غلط، اشتباه در تعداد مصرف، اشتباه در زمان یا توالی مصرف، اشتباه در راه و روش مصرف و استفاده از دارو برای مقاصد نادرست. این موضوع در اکثر موارد به علت ارتباط ناکافی بین بیمار، تجویزکننده‌ی دارو، و داروساز است.

۳. بیمار دارو را زودتر از موعد مقرر قطع کند. این اتفاق مثلاً وقتی می‌افتد که بیمار به غلط تصور کند چون قوطی دارو خالی شده است یا علایم بیماری برطرف گشته است، دیگر نیازی به مصرف دارو نیست.

۴. بیمار (یا شخصی دیگر) دارو را به طور نادرست مصرف کند. مثلاً ممکن است بیمار دارویی را با دیگران (به دلایل زیاد) به طور مشترک مصرف نماید.

عوامل متعددی موجب عدم پذیرش دارو می‌شود. برخی از بیماری‌ها هیچ علامتی ندارند (مثل فشارخون بالا). در این بیماران علامتی نیست که به یاد آنها بیاورد باید دارویشان را مصرف کنند. بیمارانی که اختلالات دردناکی دارند، مثل آرتریت، ممکن است دائماً به امید یافتن دارویی بهتر داروی‌شان را عوض کنند. مشخصات خود درمان نیز درجهٔ پذیرش بیمار را محدود می‌کند، مثلاً بیماران دارویی را که باید یک بار در روز مصرف شود بهتر می‌پذیرند تا دارویی که باید ۴ بار در روز مصرف گردد. عوامل گوناگونی در خود بیمار نیز در پذیرش او نقش ایفا می‌کنند. بیمارانی که تنها زندگی می‌کنند از همسالان متأهل خود کمتر دارو و درمان را می‌پذیرند.

1. compliance

چه کسی می‌تواند نسخه بنویسد؟

در گذشته حق نوشتن نسخه وظیفه‌ی این گروه‌ها بوده است: پزشک، دندان‌پزشک، متخصصان پا و دامپزشک. در سال‌های اخیر، این امکان به گروه‌های زیر گسترش یافته است (در برخی از ایالت‌ها و به درجات مختلف): داروسازها، پرستاران، ماماها، دستیار پزشک و بینایی سنج‌ها (جدول ۲-۶۵) در آینده، ممکن است فیزیوتراپ‌ها هم برای تجویز داروهای مرتبط با کارشان مجوز بگیرند. این حرکت با ظهور سازمان‌های بزرگ حفظ بهداشت جدید تقویت شد، زیرا این کار از نظر اقتصادی برای آنها بسیار مهم بود و راهی برای کاهش هزینه‌هایشان به شمار رفت.

سازمان‌های اصلی کنترل کنندهٔ امتیاز نسخه‌نویسی در آمریکا عبارتند از بوردهای ایالتی که به نیابت از طرف مجامع قانون‌گذاری ایالتی، اعمال قدرت می‌کنند. بسیاری از بوردهای ایالتی می‌کوشند تا معیارهای برای حفظ مسئولیت اولیهٔ نسخه‌نویسی برای پزشک در نظر بگیرند. لازمهٔ این عمل، کار کردن زیر نظر یا با یک پزشک و بر طبق یک پروتکل خاص می‌باشد. در ایالت کالیفرنیا، این پروتکل باید شامل شرحی از تعلیم، نظارت و مدارک لازم باشد، به طوری که الزامات ارجاع، محدودیت‌هایی برای فهرست داروهایی که می‌توانند تجویز شوند (مثل داروهای ساختنی) و روش ارزیابی توسط پزشک ناظر را شامل گردد. این پروتکل باید کتبی بوده و به طور دوره‌ای به روز گردد.

در حال حاضر مقررات زیر تجویز نسخه را توسط افراد غیرپزشک در ایالت‌های مختلف آمریکا محدود می‌کند:

تقریباً در تمام ایالت‌ها، پرستارهایی که دارو تجویز می‌کنند (NPs) و دستیاران پزشک (PAs) می‌توانند با یا بدون نظارت پزشک (بسته به شرایط) دارو تجویز کنند. همین طور، اپتومتریست‌ها می‌توانند بعضی از فرمولاسیون‌های خاص داروهای چشم‌پزشکی را تجویز کنند.

داروسازها می‌توانند در سه ایالت دارو تجویز کنند: مونتانا، نیومکزیکو، و کارولینای شمالی. آنها می‌توانند در برنامه‌های مدیریت درمان (CDTM) در ۴۷ ایالت با پزشکان همکاری کنند. این ۴۷ ایالت شامل نیویورک، ماین، اوکلاهاما، و آلاباما نمی‌شود. داروسازها ممکن است بتوانند در کالیفرنیا، ماساچوست، مونتانا، نیومکزیکو، کارولینای شمالی، اوهایو و واشنگتن تحت نظارت پزشکان برخی از داروهای تحت کنترل را تجویز کنند.

نیومکزیکو اجازه‌ی تجویز دارو را به روان‌شناسان بالینی که آموزش پیشرفته دیده باشند می‌دهد.

جدول ۲-۶۵. تجویز مجوز برای متخصصان، متخصص بهداشت، متخصص در کشور انتخاب شده.

State	Pharmacists	Nurse Practitioners	Physician's Assistants	Optometrists
California	Yes, under protocol[1]; must be trained in clinical practice	Yes[2]	Yes, under protocol[1]	Yes; limited to certain drug classes
Florida	Yes, according to state formulary; protocol not required	Yes[2]	Yes[2]	Yes; limited to certain drug classes
Michigan	Yes, under protocol; must be specially qualified by education, training, or experience	Yes[2]	Yes[2]	Yes; limited to certain drug classes
Mississippi	Yes, under protocol in an institutional setting	Yes,[2] under narrowly specified conditions	No	Yes; limited to certain drug classes
Nevada	Yes, under protocol, within a licensed medical facility	Yes[2]	Yes[2]	Yes; limited to certain drug classes
New Mexico	Yes, under protocol, must be "pharmacist clinician"	Yes; do not need physician supervision	Yes[2]	Yes; limited to certain drug classes
North Dakota	Yes, under protocol in an institutional setting	Yes; do not need physician supervision	Yes[2]	Yes; limited to certain drug classes
Oregon	Yes, under guidelines set by the state board	Yes; do not need physician supervision	Yes[2]	Yes; limited to certain drug classes
Texas	Yes, under protocol set for a particular patient in an institutional setting	Yes; do not need physician supervision	Yes	Yes; limited to certain drug classes
Washington	Yes, under guidelines set by the state board	Yes; do not need physician supervision	Yes[2]	Yes; limited to certain drug classes

[1]Under protocol: see Box: Who May Prescribe?

[2]In collaboration with or under the supervision of a physician

جدول ۳-۶۵. طبقه‌بندی مواد و داروهای تحت کنترل

گروه	احتمال سوءاستفاده	سایر ملاحظات
گروه I	زیاد	استفادهٔ پزشکی پذیرفته شده ندارند، فاقد ایمنی قابل قبول به عنوان یک دارو هستند.
گروه II	زیاد	استفادهٔ پزشکی پذیرفته شده دارند، سوءاستفاده ممکن است به وابستگی جسمانی یا روانی منجر گردد.
گروه III	کمتر از I یا II	استفادهٔ پزشکی پذیرفته شده دارند، کم تا پتانسیل متوسط برای وابستگی جسمانی و پتانسیل زیاد برای وابستگی روانی دارند.
گروه IV	کمتر از III	استفادهٔ پزشکی پذیرفته شده دارند. پتانسیل محدودی برای وابستگی دارند.
گروه V	کمتر از IV	استفادهٔ پزشکی پذیرفته شده دارند. امکان وابستگی محدودی دارند.

طرز بسته‌بندی دارو نیز ممکن است معیاری برای پذیرش باشد، مثلاً افراد سالمند مبتلا به آرتریت اغلب برای بازکردن قوطی دارو دچار اشکال می‌شوند. عدم امکان حمل و نقل دارو و نیز اعتقادات اجتماعی یا شخصی بیمار دربارهٔ مصرف دارو می‌تواند مانعی برای پذیرش باشد. به عنوان مثال، برخی از والدین به دلیل ترس نابجا از بیماری اوتیسم اجازه واکسیناسیون اطفال خود را نمی‌دهند.

روش‌های بهتر کردن پذیرش عبارتند از: افزایش ارتباط بین بیمار و اعضای تیم مراقبت بهداشتی؛ بررسی شرایط شخصی، اجتماعی و اقتصادی بیمار (که مربوط به نحوهٔ زندگی او است)؛ یافتن یک روش روزمره برای دریافت دارو (مثلاً در زمان غذاخوردن، چناچه بیمار با برنامهٔ منظمی غذا می‌خورد)؛ تدارک روشی که به دریافت دارو کمک کند (مثل وسایلی که داروهای مصرفی هر روز هفته را از هم جدا می‌کند یا استفاده از ساعت‌های زنگ‌دار برای یادآوری به بیمار که دارویش را مصرف کند) و فرستادن قوطی‌های پرشدهٔ دارو توسط داروساز برای بیماری که داروهایی را باید به طور طولانی مدت مصرف کند. بیماری که احتمال می‌رود به دلیل مشاهدهٔ مشکلات مرتبط با دارو آن را قطع کند، باید دربارهٔ چگونگی نظارت و درک اثرات دارویی آموزش ببیند. پذیرش دارو اغلب با قراردادن مشارکت فعال بیمار در مسیر درمان بهبود می‌یابد.

عوامل قانونی (در آمریکا)

دولت ایالت متحده داروها را در دو گروه می‌شناسد: (۱) داروهایی که بدون نسخه فروخته می‌شوند یا OTC و (۲) داروهایی که نیاز به نسخه از طرف یک شخص واجد صلاحیت دارند (Rx only).

داروهای OTC آنهایی هستند که می‌توانند به طور مطمئن توسط افراد عامی در اختلالات خود محدود شونده مصرف شوند و دارای برچسب‌هایی قابل فهم برای عموم می‌باشند (فصل ۶۳) نیمی از همهٔ داروهایی که در جامعهٔ آمریکا مصرف می‌شود OTC است. در سال ۲۰۱۴ در ایالات متحده ۳۷۳/۹ میلیارد دلار برای داروهای نسخه شده و ۳۰/۷ میلیارد دلار جهت داروهای OTC هزینه شده است که بیشتر از هر کشور دیگری می‌باشد.

پزشکان، دندانپزشکان، متخصصان بیماری‌های پا، دامپزشکان و در برخی از ایالت‌ها متخصصین داروسازی، پرستاران، دستیار پزشک و بینایی‌سنج‌ها صلاحیت نوشتن نسخه برای داروهای خاص (داروهایی که طبق قوانین فدرال نباید بدون نسخه داده شوند) را دارند. این افراد براساس زمینهٔ آموزش خود برای تشخیص و درمان مجاز به نوشتن نسخه هستند (به کادر: "چه کسی می‌تواند نسخه بنویسد" مراجعه کنید.) بسته به ایالت، پزشکان ردهٔ میانی می‌توانند نسخه‌ها را تجویز یا تهیه کنند. داروسازان دارای صلاحیت توزیع و تحویل دارو بر طبق دستورات نویسندهٔ نسخه هستند، به شرطی که دستور دارویی منطقی بوده و مناسبت با بیمار داشته باشد. پرستاران دارای صلاحیت اجرای دستورات دارویی برطبق دستور پزشک برای بیمار مربوطه می‌باشد.

به علت تعدد پرداخت کنندگان ثالثیه (بیمه کنندگان سلامتی) و مطالبه کنندگان Medicare و Medicaid، مفهوم پردازش الکترونیکی نسخه‌ها (e-prescribing) به مفهومی ضروری و فوری تبدیل شده است. (اطلاعات بیشتر در مورد e-prescribing

در سایت -http://www.cms.gov/medicare/E Health/Eprescribing/ پیدا می‌شود). برای استانداردکردن انتقال نسخه‌نویسی الکترونیک و ایجاد صورت حساب، مراکزی برای Medicare و Medicaid (CMS)، دست‌اندرکاران بهداشت ایالات متحده را در سال ۲۰۰۸ با ایجاد قانون‌هایی ملزم به تهیه یک شماره هویت دست‌اندرکار ملی (NPI) کردند. این شماره هویت ۱۰ رقمی به وسیله سیستم برنامه‌ریزی ملی و سرشماری (NPPES) در https://NPPES.cms.hhs.gov صادر می‌شود. هدف NPI شناسایی همه تعاملات دستگاه مراقبت بهداشتی (و هزینه‌های مربوط) به وسیله یک پزشک خاص با یک شماره منفرد است.

علاوه بر شماره اختصاصی دست‌اندرکار مراقبت بهداشتی، بعضی از ایالات پزشک را ملزم می‌کنند که نسخه‌های داروهای کنترل شده را در فرم‌های نسخه امنیتی که رشوه دادن را ناممکن می‌کنند وارد کنند. هدف از چنین قانونگذاری‌هایی پیشگیری از جعل و محکم کردن کنترل فرم‌های سفارش نسخه است.

مفهوم یک فرم «ایمن» به وسیله دولت فدرال در سال ۲۰۰۸ به تمام نسخه‌های نوشته شده برای بیماران Medicaid گسترش یافت. در صورتی که قرار است داروساز برای نسخه پاسخگو باشد باید نسخه در یک فرم ایمن نوشته شود. استفاده از فرم‌های نسخه «سه‌برگی» حذف و با یک سیستم انتقال الکترونیکی متصل به شبکه جایگزین شده‌اند که به موجب آن دستورات نسخه‌های گروه IV، گروه III و گروه II به یک شرکت که به صورت مخزن این معاملات عمل می‌کند منتقل می‌شوند. در کالیفرنیا، این برنامه CURES (Controlled Substances Utilization Review and Evaluation System) نام دارد. مدارکی در مورد این که چه کسی کدام داروی کنترل شده را برای کدام بیمار تجویز کرده است برای نسخه‌نویسان فراهم می‌شود. اطلاعات بیشتر در مورد CURES در http://oag.ca.gov/cures-pdmp یافت می‌شود.

داروهای مورد تجویز در آمریکا، تحت نظارت ادارهٔ دارو و مواد غذایی ایالات متحده (FDA) هستند که در فصل ۱ توصیف شده است. داشتن مجوز فدرال همراه با بروشور دارویی از ملزومات بسته‌بندی هر داروی نسخه‌ای است. یک بروشور داخل جعبه دارو به طور رسمی دارای ۴ مورد است: موارد مصرف دارو، موارد منع مصرف، هشدارها و مقدار مصرف.

نویسندهٔ نسخه با نوشتن و امضای دستورات دارویی تعیین می‌کند که چه کسی می‌تواند داروهای تجویزشده را بگیرد. داروساز می‌تواند داروها را بخرد ولی پخش و تحویل دارو فقط باید با دستور یک نسخه‌نویس واجد صلاحیت قانونی صورت بگیرد. به این ترتیب، یک داروی **نسخه** شده در واقع دارای سه چیز است: **دستور پزشک در برگهٔ بیمار، دستور کتبی که داروساز در موقع تحویل به آن ارجاع می‌دهد، قوطی داروی بیمار با یک برچسب راهنما.**

در حالی که دولت فدرال داروها، برچسب‌ها و توزیع را کمتر می‌کند، مجامع قانون‌گذاری ایالتی افراد دارای صلاحیت نسخه‌نویسی را از طریق امتحانات دوره‌ای، مانند بورد معاینه‌کنندگان پزشکی، تأیید می‌نمایند. نسخه‌نویسان باید امتحاناتی را بگذرانند، هزینه‌هایی را بپردازند و در بعضی از ایالت‌ها و برخی از حرفه‌ها، شرایط دیگری را احراز نمایند (مثل تداوم آموزش یا بازآموزی). در صورت برخورداری از شرایط فوق مجوز نسخه‌نویسی به شخص داده می‌شود لایه متمم FDA ۲۰۰۷ این قدرت را به FDA داد که برای اطمینان از سنگین بودن کفه ترازو به نفع فواید (در مقابل خطرات) یک دارو یا محصول بیولوژیک، تولیدکنندگان را ملزم به **استراتژی تعدیل و ارزیابی ریسک** (REMS) نماید. هدف این استراتژی مطلع کردن پزشکان از فواید و خطرات مؤکد می‌باشد. علاوه بر این برخی از داروها به عنوان بخشی از برچسب‌زنی مورد الزام FDA دارای هشدار داخل بسته‌بندی دارو می‌باشند تا خطرات آنها را توضیح دهد.

دولت فدرال و ایالت‌ها محدودیت‌های خاص بیشتری را برای داروهایی که احتمال سوءاستفاده دارند وضع کرده‌اند (جدول ۳-۶۵). این داروها شامل اوپیوئیدها، توهم‌زاها، محرک‌ها، تضعیف‌کننده‌های CNS و استروئیدهای آنابولیک می‌باشند. ملزومات خاصی باید برای تجویز این داروها رعایت گردد. لایحه‌ی داروهای کنترل شده (The Controlled Drug Act) نسخه‌نویسان و توزیع‌کنندگان دارو را ملزم می‌کند که در Drug (DEA) Enforcement Agency ثبت نام کرده، هزینه‌ای را پرداخته، شمارهٔ ثبت شخصی دریافت کرده و سابقه‌ی همهٔ داروهای کنترل شده تجویزی تحویل داده شده به بیماران را به طور کتبی نگهدارند. هرگاه یک داروی تحت کنترل تجویز شود، یک شمارهٔ معتبر DEA باید روی نسخه ثبت گردد. در امریکا یک اپیدمی اوپیوئید همراه با افزایش تعداد موارد overdose در حال رخ دادن است. برای غلبه بر این روند در سلامت عمومی، آموزش نسخه‌نویسان، رهیابی الگوهای نسخه‌نویسی، اعمال محدودیت در مقدار قابل تجویز و آموزش افراد هدف به اجرا درآمده و ادامه دارد.

نسخه‌هایی که مواد با قابلیت سوءاستفاده زیاد (گروه II) را در بر دارند، بدون داشتن نسخه‌ی جدید، قابل تجدید نیستند. با این حال چندین نسخه برای یک دارو را می‌توان همراه با توضیحات این که قبل از زمان مشخص و حداکثر تا ۹۰ روز به بیمار داده شود، تجویز کرد. نسخه‌های دارای گروه III و IV و V قابل تجدید و تکرار بوده (ولی حداکثر تا ۵ بار) و در هیچ موردی ممکن نیست که نسخه بعد از ۶ ماه از تاریخ نگارش، تجدید شود. داروهای گروه

II به هیچ وجه قابل دریافت یا انتقال بـه وسـیلهٔ تلفـن نبـوده و در بعضی از ایالت‌ها یک نسخهٔ اختصاصی غیرقابل دسـتکاری کـه بـه طور خالی صادر می‌شود، باید پر گردد.

قوانین محدودکنندهٔ نسخه‌نویسی با هدف محدود کردن مقـدار داروهای قابل سوءاستفاده در دسترس عموم، مقرر شده‌اند.

متأسفانه ایـن سـخت‌گیـری‌هـای قـانونی و همچنـین تـرس پزشکان از این که داروهای مذکور موجب خطـر تـولرانس و اعتیـاد شوند، منجر به ادامه درمان ناکـافی بیمـاران مبـتلا بـه اخـتلالات پیشرفته و غیرقابل بهبود شده است. چنین موردی به ویژه در مـورد اطفال و سالمندان مبتلا به سرطان، صـدق مـی‌کنـد. *هـیچ عـذری برای درمان ناکافی درد در یک بیمـار نزدیـک بـه مـرگ، پذیرفتـه نیست؛ خطر اعتیاد برای چنین بیمارانی نه تنها نامربوط بلکه ناشایع است* (فصل ۳۱ را ببینید). متأسفانه طرحی که چندین سال قبـل بـا هدف مدیریت فعالانه‌تر درد بیماران آغاز شد منجر به استفاده بیش از حد اوپیوئیدها در مبتلایان به درد مزمن شده است، کسـالتی کـه به چنین داروهایی به خوبی پاسخ نمی‌دهد استفاده مزمن از اکسی-کدون، هیدروکدون و متادون باعث افـزایش چشـمگیری در مـوارد اعتیاد، overdose و مرگ شده است. در نتیجه، مسئولان حرفـه‌ای در حـال حاضـر توصـیه مـی‌کننـد کـه استفاده از هرگونـه داروی اوپیوئیدی به موارد درد حاد محدود شده و در بیماری‌های مـزمن از NSAIDها و سایر درمان‌های غیراعتیادآور برای مدیریت درد بیمار بهره برده شود.

برخی از ایالت‌ها تشخیص داده‌اند برای درمان درد در بیماری-های مزمن و قبل از مرگ تسـهیلاتی را در نظـر بگیرنـد. مـثلاً در کالیفرنیا در صورت ارائه یک رونوشت از نسـخهٔ دسـتورات دارویـی (مثلاً از طریق فاکس) داروساز می‌تواند یک نسخه داروی گـروه II را برای بیمار تحت بستری یا بیماری که در یک مرکـز مراقبـت بـا کادر آموزش‌دیده زندگی می‌کند یا زمانی که انتظـار مـی‌رود بیمـار بیش از ۶ ماه زنده نباشد بنویسد که نیازمند امضای ثانویـه پزشـک (توسط فاکس) است؛ کلمه «معافیت»[1] با شماره کـد تنظیمـی روی یک نسخه معمول نوشته می‌شود. این مسئله دسترسی راحـت‌تـری برای بیماران در مرحله نهایی زندگی ایجاد می‌کند.

مصارف عنوان شده و عنوان نشده[2] داروها

در آمریکا، FDA هر دارو را فقط برای اهداف خاصی که در قسمت کاربرد داروی جدید (NDA یا New Drug Application به فصل ۱ مراجعه نمایید) توسط تولیدکننده ثبت و مستند شود، تأییـد مـی-کند. این مصارف تأیید شـده (عنـوان شـده) یـا مـوارد اسـتفاده، در بروشور داخل جعبهٔ دارو همراه بـا دارو ارائـه مـی‌شـود. بـه دلایـل گوناگون این موارد تعیین شدهٔ مصرف، همه اختلالاتـی را کـه دارو می‌تواند در آنها مفید باشد، در بر نمی‌گیرد. بنابراین، شـخص واجـد صلاحیت می‌تواند یک دارو برای مقاصد بالینی دیگـری غیـر از آن چه که تصویب شده است (*عنوان نشـده*) تجـویز نمایـد، اغلـب بـه شرطی که براساس دلایل علمی قوی و کافی باشد. قـوانین ایـالتی که بر مصوبات FDA و استفاده از داروها نظارت دارند، محـدودیتی را برای این نوع از استفاده ایجاد نکرده‌اند.[3]

حتی اگر چنین دارویی باعث صدمه به بیمار شـود (در صـورت استفاده از موارد تصویب نشدهٔ آن) از تجویز کنندهٔ آن نمی‌تـوان بـه دلیل "اشتباه کاری[4]" شکایت قانونی کرد. البته دادگاه ممکن است موارد مصرف قیـد شـده در بروشـور دارو را بـه عنـوان کـل مـوارد مطمـئن قابـل اسـتفاده در نظـر بگیـرد کـه در ایـن حالـت فـرد تجویزکننده باید با استناد به دلایل پزشکی نشان دهد کـه دارو بـه طور منطقی استفاده شده است.

پایش بی‌خطر بودن داروها

مؤسسات دولتی تنظیم کننده دارو، مسئول پـایش بـی‌خطـر بـودن داروها هسـتند. در ایـالات متحـده، FDA از برنامـه **نظـارت بـر داروها**[5] حمایت می‌کند. این برنامه اطلاعات ایمن بودن و تأثیرات ناخواسته داروها (ADEs) را از طریق گزارش الزامی تولیدکنندگان و گزارش داوطلبانه کارکنـان مراقبـت سـلامت جمـع‌آوری مـی‌کنـد. پزشکان می‌توانند گزارشات خود را درباره هـر عارضـه دارویـی (یـا وسـیله پزشـکی) مشـکوک از طریـق فـرم سـاده‌ای کـه از http://www.fda.gov/medwatch/index.html به دست می‌آید وارد کنند. از FDA انتظار می‌رود که از این داده‌ها برای بـه دسـت آوردن میزان عوارض جانبی استفاده کند. روشن نیست که در حـال حاضر FDA منابع کافی برای اجباری کردن این فرآینـد را دارد یـا نه، امـا آنهـا درصـدد هسـتند کـه در صـورت نیـاز حرکـت‌هـای قانونگذارانه‌ای را در آینده انجام دهند. برنامه گزارش‌دهی مشـابهی در مورد واکسیناسیون برای ایمن بودن واکسن در حال انجام اسـت (VAERS)[6]. صفحه‌ی اصلی FDA در آدرس زیر قابـل دسـترس است: http://vares.hhs.gov

1. exemption
2. off-label

۳. وقتی محصولی برای بازار فروش تصویب شود، پزشک می‌تواند از آن برای درمان‌هایی که در موارد مصرف قید نشده‌اند و یا جمعیت‌هایی از بیماران که در عنوان دارو نیامده است، استفاده کند. این نوع استفاده از دارو ممکن است در برخی از موارد، منطقی و درست باشد و در واقع می‌تواند بازتابی از درمان‌های دارویی باشد که به طور مفصل در حیطهٔ پزشکی گزارش شده باشد.

4. malpractice
5. Med Watch
6. Vaccine adverse event reporting system

FDA همچنین الزام برچسب‌گذاری روی داروهایی که خطر ویژه‌ای دارند را افزایش داده است. پخش کننده‌های داروها ملزمند «راهنمای دارویی» را در هنگام تحویل داروها به بیماران تحویل دهند. این راهنماها توسط تولیدکنندگان این داروها تدوین شده‌اند. علاوه بر این داروسازان عموماً محتوای آموزشی جهت بیماران که در مورد دارو، نحوه استفاده، عوارض جانبی، روش نگهداری، روش به کارگیری، این که در صورت فراموشی یک دوز چه کاری انجام دهند و نیاز بالقوه برای ادامه درمان فعلی را توضیح می‌دهد، تهیه می‌کنند.

عوامل اجتماعی - اقتصادی

هزینه نسخه‌ها

عوامل متعددی در قیمت‌گذاری محصولات دارویی دخیل هستند. هزینه‌های تحقیقات، هزینه‌های بازاریابی، هزینه‌های تولید، هزینه‌های حمل و نقل، هزینه‌های قانونی و سود همگی در قیمت یک دارو نقش دارند. شرکت‌های بیمه برای داروها پول می‌پردازند زیرا لیست داروهای قابل تجویز گسترده‌ای توسط مقررات الزامی شده‌اند. قوانین و مقررات فدرال کمیته‌های دارویی و درمانی بخش ۴ Medicare را ملزم کرده است تا تصمیماتشان در زمینه پوشش داروهای نسخه‌ای براساس مدارک علمی و استانداردهای طبابت باشد و نیز از تبعیض در درمان دارویی بیمار اجتناب کند. از آنجایی که این شرکت‌ها سهامی عام هستند، سهامداران از نفوذ بالایی برای به حداکثر رساندن سود برخوردار هستند. در حالی که هزینه تولید دارو ممکن است ۲۰ درصد (یا کمتر) از قیمت عمده فروشی آن باشد، هزینه‌های ذکر شده در بالا در هزینه دارو برای داروساز یا پزشک نقش دارند. طمع و نفوذ بیش از حد سرمایه‌های سهامداران (که در تقابل با منافع مصرف کنندگان می‌باشد) یک جزء هزینه بر دیگر می‌باشد و گاهی منجر به افزایش‌های قابل توجه در قیمت داروهای قدیمی (که هیچ هزینه توسعه‌ای در حال حاضر ندارند) و نیز داروهای جدید شده است. در مورد داروی پیریمتامین که یک درمان قدیمی و ساده برای بیماری توکسوپلاسموز می‌باشد، قیمت آن در ایالات متحده در سال ۲۰۱۵ (متعاقب اخذ حقوق این دارو توسط یک شرکت جدید) از ۱۳ دلار به ازای هر قرص به ۷۵۰ دلار به ازای هر عدد قرص افزایش یافت. در سال ۲۰۱۶، قیمت فرمولاسیونی از اپی‌نفرین که شایع‌ترین نوع مصرفی برای موارد آنافیلاکسی است (Epi-Pen) از ۵۰ دلار به ۳۰۰ دلار برای هر دوز واحد افزایش یافت با این که هیچ تغییری در دارو، حامل و یا واحد تزریق ایجاد نشده بود.

در مورد قیمت‌گذاری مولکول‌های پیچیدهٔ جدید که برخلاف مثال‌های مطرح شده در بالا، به سرمایه‌گذاری عظیمی برای تحقیقات، توسعه و تولید نیاز داشتند (به عنوان مثال داروهای جدید مورد استفاده برای هپاتیت B و C) شرایط پیچیده‌تری وجود دارد. این داروها در ایالات متحده به شدت گران هستند (۱۲۰۰۰۰-۷۵۰۰۰ دلار برای هر دوره درمان)، اما توجیه تولیدکنندگان این است که این درمان‌ها ارزان‌تر از درمان جایگزین (که اغلب پیوند کبد می‌باشد) هستند. در واقع، این "داروهای خاص" نماینده یک سوم از هزینه داروها در امریکا هستند.

از آنجایی که در حال حاضر کنگره امریکا انجام مذاکره در مورد قیمت داروها توسط بزرگ‌ترین خریدار داروها یعنی (Medicare) ممنوع کرده است، عموم مردم هیچ حفاظتی در مقابل قیمت‌های بیش از حدی که تولیدکنندگان تعیین می‌کنند ندارند. در حال حاضر، تنها اداره کل کهنه سربازها و بزرگترین آژانس‌های خصوصی PBM [1] قادر هستند در مورد قیمت داروها مذاکره کنند، و در نتیجه هزینه‌ی دارویی فشاری سنگین و رو به افزایش را به بیماران، Medicare و بیمه کنندگان خصوصی سلامت تحمیل می‌کند.

نسخه‌نویسی با استفاده از نام‌های ژنریک

تحویل داروهای ژنریک ۱۰ درصد کل هزینه‌های دارو اما ۹۰ درصد داروهای تحویل شده در ایالات متحده را شامل می‌شود. نسخه‌نویسی با نام‌های ژنریک موجب انعطاف کار داروساز می‌شود تا بتواند داروی خاصی را برای پیچیدن نسخه انتخاب کرده و بیمار نیز از نظر قیمت امکان انتخاب داشته باشد. به عنوان مثال، نام تجاری یک داروی آرام‌بخش مورد استفاده زیاد مردم، *والیوم* است. نام ژنریک همین دارو توسط ادارهٔ نام‌گذاری ایالات متحده (USAN) [2] *دیازپام* گذاشته شده که به وسیلهٔ FDA نیز تأیید شده است. همهٔ انواع محصولات دارویی به نام دیازپام در آمریکا باید استانداردهای دارویی تعیین شده توسط *فارماکوپهٔ ایالات متحده (USP)* [3] را رعایت نمایند. البته به دلیل وجود سازندگان مختلف، قیمت‌ها بسیار متفاوت است. برای داروهای شایع اختلاف قیمت بین محصولی با نام تجاری و محصولات ژنریک، از کمتر از دو برابر تا بیشتر از صد برابر متغیر است. برای داروهایی که بازار محدودی دارند (مثل پیریمتامین، Epi-Pen) اشتیاق برای تولید و بازاریابی با نام ژنریک اندک است، بنابراین تنها یک یا دو نام ژنریک (و یا هیچ) ممکن است در دسترس باشد و رقابت در قیمت اندک وجود ندارد.

در بیشتر ایالت‌ها و در بسیاری از بیمارستان‌ها، داروسازان می‌توانند که حتی اگر یک نام انحصاری تجاری در نسخهٔ دارویی دستور داده می‌شود، یک داروی معادل ژنریک ارائه دهند. اگر

1. Pharmacy Benefits Manager
2. United States Adopted Names
3. United States Pharmacopeia

پزشکی نظرش فقط یک محصول دارویی خاص باشد، باید زیر نسخه اضافه کند "فقط داروی نوشته شده داده شود" یا یک عبارتی که همین معنا را بدهد. بعضی از برنامه‌های بهداشتی حمایت شده از طرف دولت و بسیاری از پرداخت‌کنندگان بیمه شخص ثالث *نیاز دارند* که داروسازان ارزان‌ترین داروی ژنریک معادل موجود را ارائه کنند. البته، اصول انتخاب محصول دارویی به وسیلهٔ داروسازان خصوصی اجازهٔ جایگزینی یک دارو با دیگری را نمی‌دهد. مثلاً دادن تری‌کلرمتیازید به جای هیدروکلروتیازید بدون اجازهٔ نویسندهٔ نسخه مجاز نیست، حتی با این که دو دیورتیک از نظر فارماکودینامیک معادل می‌باشند. داروسازان زیرمجموعهٔ سازمان‌های مراقبتی ممکن است از سیاست‌های مختلفی تبعیت کنند که در ادامه بیان می‌گردد.

نباید تصور شود که هر داروی ژنریکی به اندازهٔ فراوردهٔ تجاری آن رضایت‌آمیز است، ولی اکثر داروهای ژنریک مطلوب هستند. فراهم زیستی (جذب مؤثر یک فراوردهٔ دارویی)، بین سازمندگان مختلف و گاهی بین انواعی از یک دارو که توسط یک سازنده تولید می‌شود، متفاوت است. برخلاف شواهد، بسیاری از پزشکان از نوشتن نسخه‌ی ژنریک خودداری می‌کنند، و بدین وسیله هزینه‌های درمانی را افزایش می‌دهند. در مورد تعداد اندکی از داروها که اندکس درمانی (TI) پایین، حلالیت ضعیف یا نسبت مواد بی‌اثر به ترکیبات فعال بیشتری دارند، محصول تولیدی یک سازندهٔ خاص ممکن است نتایج باثبات‌تری را در بر داشته باشد. در مورد بیماری مهلک، ممکن است فوریت بالینی اهمیت بالاتری نسبت به فواید جایگزینی داروی جانشین داشته باشد و بنابراین باید همان داروهایی که نسخه شده‌اند تحویل داده شوند.

برای دسته‌بندی و رمزگذاری اطلاعات مربوط به داروهای معادل، توسط FDA نشریه‌ای به نام "*محصولات دارویی تأیید شده با ارزشیابی معادل‌های دارویی*" با ضمایم ماهیانه به چاپ می‌رسد که به طور متداول به کتاب نارنجی معروف شده است. این کتاب شامل فهرست‌هایی از فراورده‌هایی با سازندگان مختلف است که در دو گروه قرار می‌گیرند: گروه A که دارویی که در این گروه باشد با یک فرمولاسیون استاندارد مرجع از همان دارو و نیز تمام انواع دیگر آن محصول که کد A مشابه دارند معادل می‌باشد. فراورده‌هایی که معادل نیستند، در گروه B قرار می‌گیرند. از ۸۰۰۰ فراوردهٔ فهرست شده، ۹۰٪ در گروه A هستند. سایر حروف کدکننده و شماره‌ها به گروه‌های A و B ضمیمه شده‌اند، و روش تأیید شده‌ی استفاده از دارو و سایر موارد را شامل می‌شوند.

انتخاب اجباری محصول دارویی براساس قیمت، از وقتی که پرداخت کنندگان بیمهٔ شخص ثالث (شرکت‌های بیمه، سازمان‌های بهداشتی و غیره) اصول کاهش هزینه‌های خود را پیش برده‌اند، در آمریکا متداول شده است. در خارج از یک سازمان مراقبتی مدیریت شده، گاهی نسخه‌نویس می‌تواند از این قاعده تبعیت نکرده و با ذکر عبارت "فقط داروی نوشته شده داده شود"، یک محصول تجاری را درخواست کند. البته در چنین مواردی ممکن است بیمار مجبور به پرداخت اختلاف قیمت باشد.

در اکثر سازمان‌های مراقبتی مدیریت شده، روش‌های کنترل بر این مبنا استوار هستند که در صورت در دسترس بودن، انتخاب با داروی ارزان‌تر است. در چنین جاهایی، نسخه نویسان اغلب به جای یک داروی خاص، نام گروه دارویی را ذکر می‌کنند و داروساز برای دارو از یکی از اعضای این گروه استفاده می‌کند. مثلاً اگر در چنین سازمانی یک نسخه‌نویس تصمیم بگیرد که به بیمار یک داروی دیورتیک تیازیدی بدهد، داروساز به طور خودکار دیورتیک تیازیدی که برطبق قواعد سازمان موردقبول است، ارائه می‌دهد. همان‌طور که در ادامه آورده شده است، انتخاب داروها برای قواعد سازمان ممکن است در هر زمانی نسبت به زمان دیگر تغییر کند. که این بستگی به مذاکرات برای قیمت داروها و تخفیفات ارائه شده از سوی تولیدکنندگان مختلف دارد.

سایر عوامل هزینه‌ای

یک داروساز خصوصی دستمزد خود را براساس قیمت دارو به اضافه‌ی بهای ارائه خدمات حرفه‌ای تعیین می‌کند. هر وقت نسخه‌ای تحویل داده شود، پولی دریافت می‌گردد. نسخه‌نویس تکرار نسخه را با تعیین دفعات تجدید آن و مقدار خاصی که باید تحویل داده شود، کنترل می‌کند. اگرچه برای داروهایی که برای بیماری‌های مزمن به کار می‌روند، مقدار هزینه‌ای که توسط شرکت بیمه تأمین می‌شود توسط مقداری که طی ۱ ماه یا ۳۰ روز مصرف می‌شود محدود می‌گردد. به این طریق نسخه‌نویس می‌تواند با تجویز مقادیر استاندارد (به طوری که دارو نیاز به بسته‌بندی مجدد نداشته باشد) و وقتی درمان طولانی مدت لازم است با تجویز بیشترین مقدار ممکن که منطبق با ایمنی و هزینه و برنامه‌های شرکت بیمه باشد موجب صرفه‌جویی در پول بیمار شود. بنابراین تجویز یک نسخهٔ مطلوب برای صرفه‌جویی اغلب با مشاورهٔ بین نسخه‌نویس و داروساز صورت می‌پذیرد. به علت افزایش مداوم قیمت داروها در ایالات متحده، قیمت نسخه‌ها در طی ۳ دهه اخیر به میزان چشمگیری بالا رفته است و با تصویب لایحهٔ مراقبت مقرون به صرفه (ACA) حجم نسخه‌ها افزایش و در عین حال خدمات بیمارستانی کاهش یافته است.

منابع

Aiken M. IMS Institute for Health Care Informatics: Medicines use and spending shifts: A review of the use of medicines in the U.S. in 2014. http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesims-institute/reports/medicines-use-in-the-us-2014.

Allen L Jr: *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd ed. Pharmaceutical Press, 2012.

American Pharmacists Association and The National Association of Chain Drug Stores: MTM in Pharmacy Practice, Core Elements v. 2, 2008.

Bell D: A toolset for e-prescribing implementation. Rand Health, US AHRQ, 2011.

California Business and Professions Code, Chapter 9, Division 2, Pharmacy Law. Department of Consumer Affairs, Sacramento, California, 2016.

Consumer Healthcare Products Association: OTC Retail Sales 1964-2015. http://chpa.org/OTCRetailSales.aspx.

de Oliveira, DJ, Brummel AR, Miller DR: Medication therapy management: 10 years of experience in a large integrated health system. J Managed Care Pharm 2010;3:185.

Department of Health and Human Services: About the (opioid) epidemic. https://www.hhs.gov/opioids/about-the-epidemic/.

Drug Enforcement Administration: Mid-Level Practitioners Authorized by State, Title 21, Code of Federal Regulations, Section 1300.01 (b28), 5-24-16.

Gabriel MH: E-Prescribing Trends in the US, ONC Data Brief, 18, July, 2014.

Graber MA, Easton-Carr R: Poverty and pain: Ethics and the lack of opioid pain medications in fixed-price, low-cost prescription plans. Ann Pharmacother 2008;42:1913.

Institute for Safe Medication Practices. http://www.ismp.org.

Jerome JB, Sagan P: The USAN nomenclature system. JAMA 1975;232:294.

Kesselheim AS, Avorn J, Sarpatwari JD: The high cost of prescription drugs in the United States. Origins and prospects for reform. JAMA 2016;316:858.

Kesselheim AS et al: Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2008;300:2514.

Levinson DR. Gaps in Oversight of Conflicts of Interest in Medicare Prescription Drug Decisions, DHHS, Office of Inspector General, March, 2013. https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-05-10-00450.pdf.

Schnipper JL et al: Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. Arch Intern Med 2006;166:565.

Trissel LA: *Handbook on Injectable Drugs*, 19th ed. American Society of Hospital Pharmacists, 2016.

فصل

۶۶

تداخلات دارویی مهم و مکانیسم‌های آنها

John R. Horn, PharmD, FCCP

یکی از عواملی که می‌تواند پاسخ به داروها را دگرگون کند، مصرف همزمان داروهای دیگر می‌باشد. چندین مکانیسم وجود دارد که داروها توسط آنها ممکن است تداخل عمل کنند، اما اکثر آنها را می‌توان تحت عنوان تداخلات فارماکوکینتیک (جذب، توزیع، متابولیسم، دفع)، فارماکودینامیک (اثرات تجمعی، هم‌افزایی، یا آنتاگونیستی)، یا مرکب تقسیم‌بندی نمود. اصول کلی فارماکوکینتیک در فصل‌های ۳ و ۴ و اصول کلی فارماکودینامیک در فصل ۲ بیان شده‌اند.

داروهای گیاهی ممکن است با یکدیگر یا با سایر داروها تداخل کنند. متأسفانه داروهای گیاهی بسیار کمتر از سایر داروها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و داده‌های اندکی در رابطه با تداخلات آنها در دسترس است. تداخلات فارماکودینامیک در فصل ۶۴ ذکر شده‌اند. تداخلات فارماکوکینتیک ثبت شده (مثلاً در مورد گیاه سنت‌جونز) در جدول ۱-۶۶ آمده‌اند.

آگاهی از مکانیسمی که تداخل دارویی به واسطه آن روی می‌دهد، اغلب از نظر بالینی مفید است، زیرا ممکن است بر روی سیر زمانی و روش‌های ایجاد تداخل تأثیر گذارد. برخی از تداخلات دارویی مهم در نتیجه دو یا چند مکانیسم روی می‌دهد.

■ پیش‌بینی‌پذیری تداخلات دارویی

با استفاده از جدول ۱-۶۶ می‌توان پیش‌بینی‌پذیری تداخلات دارویی را برآورد کرد. این برآوردها صرفاً نشانگر امکان وقوع یا عدم وقوع تداخلات هستند و در تمام موارد به معنای ایجاد یک عارضهٔ جانبی در اثر تداخل ایجاد شده نیستند. این که آیا تداخل روی دهد (داروی عامل عوارض روی تأثیر داروی هدف تغییر قابل اندازه‌گیری ایجاد بکند) و یک عارضهٔ جانبی را ایجاد کند یا نه، هم به عوامل مرتبط با بیمار و هم به عوامل مرتبط با دارو بستگی دارد.

عوامل مرتبط با بیمار عبارتند از قدرت ذاتی پاکسازی دارو، ژنتیک، جنسیت، بیماری‌های همراه، و رژیم غذایی. عوامل مرتبط با دارو عبارتند از دوز دارو، روش تجویز دارو، فرمولاسیون دارو، و توالی تجویز دارو. مهم‌ترین عامل کاهش دهنده خطر آسیب به بیمار شناسایی تداخلات بالقوه توسط پزشک و به دنبال آن اقدامات درمانی مناسب می‌باشد.

مکانیسم‌های فارماکوکینتیک

جذب گوارشی داروها ممکن است تحت تأثیر مصرف همزمان سایر داروهایی قرار گیرد که (۱) سطح زیادی دارند که دارو می‌تواند جذب آن شود، (۲) متصل شده یا شلات (chelate) می‌کنند، (۳) pH معدی را تغییر می‌دهند، (۴) تحرک دستگاه گوارش را تغییر می‌دهند، یا (۵) بر روی پروتئین‌های ناقل نظیر گلیکوپروتئین P و ناقل‌های آنیونی آلی تأثیر می‌گذارند. می‌بایست بین تأثیرات روی *سرعت جذب* و تأثیرات *روی میزان جذب*، تفاوت قائل شد. کاهش صرف در سرعت جذب دارو، به ندرت اهمیت بالینی دارد، در حالی که کاهش میزان جذب دارو، اگر سبب ایجاد غلظت سرمی کمتر از حد درمانی شود، اهمیت بالینی خواهد داشت. به طور مشابه، *افزایش* در میزان جذب می‌تواند منجر به پیامدهای ناخواسته در بیمار شود.

مکانیسم‌هایی که تداخلات دارویی توسط آنها **توزیع** دارو را تغییر می‌دهند، عبارتند از (۱) رقابت برای اتصال به پروتئین‌های پلاسما؛ (۲) جداکردن دارو از محل‌های اتصال بافتی؛ و (۳) تغییر در سدهای بافتی موضعی مانند مهار گلیکوپروتئین P در سد خونی - مغزی. اگرچه رقابت برای اتصال به پروتئین‌های پلاسما می‌تواند غلظت آزاد داروی جداشده را در پلاسما (و بنابراین تأثیر آن را)

افزایش دهد، به علت افزایش جبرانی میزان دفع[1] دارو، این افزایش غالباً موقتی است. اهمیت بالینی رفع اتصال به پروتئین بیش از حد مورد تأکید قرار گرفته است؛ شواهد فعلی حاکی از آنند که احتمالاً چنین تداخلاتی موجب تأثیرات نامطلوب نمی‌شوند. جداکردن دارو از محل‌های اتصال بافتی، غلظت خونی داروی از محل خارج شده را موقتاً افزایش می‌دهد.

متابولیسم داروها می‌تواند توسط درمان دارویی همزمان، تحریک یا مهار گردد، و اهمیت این تأثیرات، از ناچیز تا شدید متغیر است. متابولیسم دارو عمدتاً در کبد و جدار روده باریک رخ می‌دهد، اما سایر محل‌های متابولیسم دارو عبارتند از پلاسما، ریه و کلیه. القا (تحریک) ایزوزیم‌های سیتوکروم P450 در کبد و روده باریک می‌تواند ناشی از داروهایی مثل باربیتورات‌ها، کاربامازپین، افاویرنز، بوسنتان، نویراپین، فنی‌توئین، پریمیدون، ریفابوتین، ریفامپین و گیاه سنت جونز باشد. القاکننده‌های آنزیم همچنین می‌توانند فعالیت متابولیسم مرحله II (نظیر گلوکورونیداسیون) را افزایش دهند. القاء آنزیمی به سرعت صورت نمی‌گیرد؛ حداکثر تأثیر معمولاً پس از ۷-۱۰ روز ایجاد می‌شود و برطرف شدن آن پس از قطع مصرف القاکننده آنزیم، نیاز به مدت معادل یا بیشتر از آن خواهد داشت. مهار متابولیسم عموماً سریع‌تر از القای آنزیم صورت می‌گیرد و ممکن است به محض ایجاد غلظت بافتی کافی برای کاهش فعالیت آنزیم شروع شود. اما اگر نیمه عمر داروی تحت تأثیر قرارگرفته طولانی باشد، ممکن است یک هفته یا بیشتر (به اندازه‌ی سه یا چهار نیمه‌ی عمر) طول بکشد تا غلظت سرمی جدید و پایداری ایجاد شود. داروهایی که می‌توانند متابولیسم سیتوکروم P450 سایر داروها را مهار کنند، عبارتند از آمیودارون، آندروژن‌ها، فلوکستین، فلووکسامین، مترونیدازول، پاروکستین، کینیدین، کلرامفنیکل، ایندیناویر، نفازودون، سایمتیدین، سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین، دیلتیازم، دی‌سولفیرام، انوکساسین، اریترومایسین، فلوکونازول، ایزونیازید، ایتراکونازول، کتوکونازول، میکونازول، امپرازول، وراپامیل، فورانوکومارین‌ها (مواد موجود در آب گریپ‌فروت)، مگزیلتین، ریتوناویر، زافیرلوکاست، زیلیوتون، سیکلوسپورین، آتازاناویر، دلاویردین، دیفن هیدرامین، سولفامتیزول، سولفامتوکسازول و وریکونازول.

دفع کلیوی داروی فعال می‌تواند به واسطه مصرف همزمان سایر داروها تغییر یابد. دفع کلیوی برخی از داروهایی که اسیدها یا بازهای ضعیفی هستند، توسط سایر داروهایی که pH ادراری را تغییر می‌دهند، تحت تأثیر قرار خواهد گرفت. این موضوع به دلیل تغییرات در یونیزاسیون داروی تحت تأثیر قرار گرفته می‌باشد که تحت عنوان یونیزاسیون اسیدها و بازهای ضعیف؛ تعادل هندرسون - هسلباخ در فصل ۱ شرح داده شده است. در مورد بعضی از داروها، ترشح فعال به به داخل توبول‌های کلیوی، یک مسیر حذف مهم به شمار می‌آید. ناقل‌های آنیونی آلی، ناقل‌های کاتیونی آلی و گلیکوپروتئین P در ترشح فعال بعضی از داروها از توبول‌ها دخالت دارند و مهار این ناقل‌ها می‌توانند حذف کلیوی را مهار کرده و موجب افزایش غلظت‌های سرمی دارو گردد. داروهایی فراوانی به طور ناقص توسط گلیکوپروتئین P حذف می‌شوند، شامل دیگوکسین، سیکلوسپورین، دابیگاتران، کلشی‌سین، داونوروبیسین و تاکرولیموس می‌باشند. غلظت پلاسمایی این داروها می‌تواند توسط مهارکننده‌های گلیکوپروتئین P، مثل آمیودارون، کلاریترومایسین، اریترومایسین، کتوکونازول، ریتوناویر، و کینیدین افزایش یابد. جهت دسترسی به بیش از ۲۰۰ مرور راجع به تداخل‌های دارویی خاص به سایت زیر مراجعه کنید: http://www.hanstenandhorn.com/news.htm.

مکانیسم‌های فارماکودینامیک

هنگامی که داروهای واجد تأثیرات فارماکولوژیک مشابه به طور همزمان مصرف شوند، معمولاً یک پاسخ تجمعی یا هم‌افزایی مشاهده می‌شود. دو دارو ممکن است جهت ایجاد چنین تأثیراتی، روی گیرنده یکسان یا متفاوتی عمل نمایند. به لحاظ نظری، داروهایی که بر روی یک گیرنده یا فرآیند اثر می‌کنند، معمولاً افزودنی[2] هستند، مانند بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها، تا زمانی که گیرنده اشباع شود و یا اثر به حداکثر برسد. با این حال داروهایی که برای یک محل اتصال با هم رقابت کنند ممکن است تأثیری کمتری از میزان اثر تجمعی ایجاد کنند. داروهایی که بر گیرنده‌های متفاوت یا فرآیندهای متوالی اثر می‌کنند، ممکن است هم‌افزا[3] باشند (مانند نیتریت‌ها به علاوه سیلدنافیل یا سولفونامیدها به علاوه تری‌متوپریم). برعکس، داروهای واجد تأثیرات فارماکولوژیک متضاد، ممکن است پاسخ به یک یا هر دو دارو را تقلیل دهند. تداخلات دارویی فارماکودینامیک در حرفه بالینی نسبتاً شایع می‌باشند، اما اگر فارماکولوژی این داروها به خوبی فهمیده شود، معمولاً عوارض جانبی را می‌توان به حداقل رساند. در این صورت، تداخلات دارویی را می‌توان پیش‌بینی کرد و اقدامات مقابله‌ای مناسب را انجام داد.

---

1. disposition

2. additive

3. synergistic

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
الکل	اعتیاد به الکل منجر به القای آنزیمی می‌شود. مسمومیت حاد با الکل باعث مهار متابولیسم داروها می‌شود (چه فرد معتاد به الکل باشد چه نباشد). اختلال شدید در عملکرد کبدی ناشی از الکل ممکن است باعث جلوگیری از متابولیزه شدن داروها گردد. واکنش شبه دی-سولفیرام در حضور برخی از داروها بروز می‌کند. همراه با داروهای سرکوب کنندهٔ دستگاه عصبی مرکزی باعث تشدید اثر آنها می‌شود.	**استامینوفن:** [NE] افزایش تشکیل متابولیت‌های استامینوفن که اثر سمی بر کبد دارند (در اعتیاد به الکل مزمن). **آسیترتین:** [P] افزایش تبدیل آسیترتین به اترتینات (تراتوژن). **ضدانعقادهای خوراکی:** [NE] افزایش اثر کاهش دهندهٔ پروترومبین خون در مسمومیت حاد با الکل. **سرکوب‌کننده‌های اعصاب مرکزی:** [HP] تشدید اثر یا هم‌افزایی با این داروها. **انسولین:** [NE] مصرف حاد الکل ممکن است باعث افزایش اثر کاهش دهنده انسولین بر قند شود (به خصوص در بیماران ناشتا). **داروهایی که ممکن است اثر شبه دی‌سولفیرام ایجاد کنند:** **سفالوسپورین‌ها:** [NP] همراه با سفامندول، سفوپرازون، سفوتتان و موگزالاکتام. **کلرال هیدرات:** [NP] مکانیسم اثبات نشده است. **دی‌سولفیرام:** [HP] مهار آلدئید دهیدروژناز. **مترونیدازول:** [NP] مکانیسم اثبات نشده است. **سولفونیل اوره‌ها:** [NE] بیشتر با کلرپروپامید دیده می‌شود. مصرف حاد الکل ممکن است اثر کاهنده قند دارو را بیشتر کند (به خصوص در بیماران ناشتا).
آلوپورینول	مهار آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو در کبد، فبوکسوستات (داروی دیگر درمان نقرس) نیز متابولیسم آزاتیوپرین و مرکاپتوپورین را مهار می‌کند.	**ضدانعقادهای خوراکی:** [NP] افزایش اثر کاهش دهنده پروترومبین خون. **آزاتیوپرین:** [P] کاهش سم‌زدایی آزاتیوپرین که منجر به افزایش اثرات سمی دارو می‌شود. **مرکاپتوپورین:** [P] کاهش متابولیسم مرکاپتوپورین که منجر به افزایش اثرات سمی آن می‌شود.
آنتی‌اسیدها	آنتی‌اسیدها ممکن است داروهای موجود در لولهٔ گوارشی را جذب کنند و باعث کاهش جذب آنها توسط بدن گردند. برخی از آنتی-اسیدها (مثل هیدروکسید منیزیم + هیدروکسید آلومینیم) ادرار را قلیایی می‌کنند و دفع داروهای حساس به pH ادرار را تغییر می‌دهند. آنتاگونیست‌های H_2 و مهارکننده-های پمپ پروتون می‌توانند جذب داروهایی را که برای حل شدن به اسیدیته معده نیاز دارند، تغییر دهند.	**آنتی‌وایرال‌ها:** [P] کاهش جذب آنتی وایرال‌هایی که برای حل شدن به اسید نیاز دارند، شامل: آتازاناویر، فوزامپرناویر، ایندیناویر، نلفیناویر، ریلپیویرین **ضدقارچ‌های آزول:** [P] کاهش جذب گوارشی ایتراکونازول، کتوکونازول و پوساکونازول به دلیل افزایش pH معده. **دیگوکسین:** [NP] کاهش جذب گوارشی دیگوکسین. **آهن:** [P] کاهش جذب گوارشی آهن با آنتی‌اسیدهای حاوی کلسیم. **مهارکننده‌های کیناز:** [P] کاهش جذب گوارشی بوسوتینیب، دابرافنیب، داساتینیب، ارلوتینیب، ایدلالیسیب و لاپاتینیب بدلیل افزایش pH معده. **کینولون‌ها:** [HP] کاهش جذب گوارشی سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین، انوکساسین (و احتمالاً سایر کینولون‌ها).

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		سالیسیلات‌ها: [P] افزایش پاکسازی کلیوی سالیسیلات‌ها به علت افزایش pH ادرار؛ فقط با مقادیر زیاد سالیسیلات‌ها رخ می‌دهد. **روسوواستاتین:** [P] کاهش جذب روسوواستاتین. **تتراسیکلین‌ها:** [HP] کاهش جذب گوارشی تتراسیکلین‌ها. **تیروکسین:** [NP] کاهش جذب گوارشی تیروکسین.
ضدانعقادهای خوراکی	مستعد القا و مهار CYP2C9 (وارفارین)، CYP3A4 (آپیکسابان، ریواروکسابان) و گلیکوپروتئین P (آپیکسابان، دابیگاتران، ادوکسابان، ریواروکسابان) وارفارین به پروتئین‌های پلاسما اتصال زیادی دارد. پاسخ ضدانعقادی توسط داروهایی که سنتز فاکتورهای لخته کننده یا متابولیسم آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، تغییر می‌کند.	**داروهایی که ممکن است اثر ضدانعقادی را افزایش دهند:** **استامینوفن:** [NE] ساخت عوامل لخته‌ساز را در دوزهای بالاتر مختل می‌کند. **آمیودارون:** [P] مهار حذف داروی ضدانعقاد. **استروئیدهای آنابولیک:** [P] تغییر دفع عوامل انعقادی؟ **ضدقارچ‌های آزول:** [P] کتوکونازول، ایتراکونازول، ووریکونازول و پوساکونازول می‌توانند حذف آپیکسابان، دابیگاتران، ادوکسابان، ریواروکسابان و احتمالاً وارفارین را کاهش دهند. **سایمتیدین:** [HP] کاهش متابولیسم وارفارین. **کلوپیدوگرول:** [NP] کاهش متابولیسم وارفارین و جلوگیری از عملکرد پلاکتی. **آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی:** [NP] کلاریترومایسین و اریترومایسین متابولیسم ضدانعقادهای خوراکی را مهار می‌کنند. **دی‌سولفیرام:** [P] کاهش متابولیسم وارفارین. **فلوکونازول:** [P] کاهش متابولیسم وارفارین. **ژمفیبروزیل:** [NE] مکانیسم ثابت نشده است. **لوواستاتین:** [NP] کاهش متابولیسم وارفارین. **مترونیدازول:** [P] کاهش متابولیسم وارفارین. **میکونازول:** [NE] کاهش متابولیسم وارفارین. **ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی** (NSAIDs):[HP] مهار عمل پلاکتی، ساییدگی درون معده؛ برخی از داروها پاسخ کاهش سطح پروترومبین خون را افزایش می‌دهند (ایبوپروفن، دیکلوفناک و ناپروکسن بعید است چنین اثری داشته باشند) **پروپافنون:** [NE] احتمال کاهش متابولیسم ضدانعقادها. **کینیدین:** [NP] بیشترشدن اثر کاهش دهندهٔ پروترومبین خون. کاهش حذف آپیکسابان، دابیگاتران، ادوکسابان و ریواروکسابان **سالیسیلات‌ها:** [HP] مهار پلاکتی فقط با آسپیرین؛ [P] در مقادیر زیاد باعث اثر کاهش دهنده بر پروترومبین خون هستند. **سولفین پیرازون:** [NE] مهار متابولیسم وارفارین. **سولفونامیدها:** [NE] مهار متابولیسم وارفارین. **سیمواستاتین:** [NP] کاهش متابولیسم وارفارین

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول: [P] کاهش متابولیسم وارفارین. **افاویرنز:** [NP] کاهش متابولیسم وارفارین. **فلوکستین:** [P] کاهش متابولیسم وارفارین. **ریتوناویر:** [P] کاهش حذف آپیکسابان، دابیگاتران، ادوکسابان و ریواروکسابان **وراپامیل:** [P] کاهش حذف اپیکسابان، دابیگاتران، ریواروکسابان و ادوکسابان. الکل و آلوپورینول را نیز ببینید. **داروهایی که اثر ضدانعقادها را کاهش می‌دهند:** **آمینوگلوتتیمید:** [P] افزایش متابولیسم داروهای ضدانعقاد. **باربیتورات‌ها:** [P] افزایش متابولیسم داروهای ضدانعقاد. **بوسنتان:** [P] افزایش متابولیسم داروهای ضدانعقاد. **کاربامازپین:** [P] القای حذف داروهای ضدانعقاد. **کلستیرامین:** [P] کاهش جذب ضدانعقادها. **نفسیلین:** [NE] افزایش متابولیسم داروهای ضدانعقاد. **فنی توئین:** [NE] افزایش متابولیسم داروهای ضدانعقاد، افزایش‌گذرای اثر ضدانعقادها در شروع درمان با فنی‌توئین به علت جداکردن اتصال وارفارین از پروتئین **پریمیدون:** [P] افزایش متابولیسم داروهای ضدانعقاد. **ریفابوتین:** [P] افزایش حذف داروهای ضدانعقاد. **ریفامپین:** [P] افزایش حذف داروهای ضدانعقاد. **گل سنت‌جونز:** [NE] افزایش حذف داروهای ضدانعقاد. **تیپراناویر:** [NP] افزایش حذف آپیکسابان، دابیگاتران، ادوکسابان و ریواروکسابان.
ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و هتروسیکلیک	مهار جذب میانجی‌ها به داخل نورون‌های NE و 5-HT. اثرات آنتی موسکارینی آنها ممکن است با سایر داروهای ضدموسکارینی اثر تجمعی داشته باشد. مستعد القا و مهار متابولیسم از طریق CYP2D6 و CYP3A4 و سایر آنزیم‌های CYP450 هستند.	**آمیودارون:** [P] کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌ها. انتظار تداخل‌های مشابه را با دروندارون داریم. **باربیتورات‌ها:** [P] کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌ها. **بوپروپیون:** [NE] کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌ها. **کاربامازپین:** [NP] افزایش متابولیسم ضدافسردگی‌ها. **سایمتیدین:** [P] کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌ها. **کلونیدین:** [P] کاهش اثر ضدفشارخونی کلونیدین. **گوانادرل:** [P] کاهش جذب گوانادرل به درون محل عمل آن. **دیفن هیدرامین:** [P] کاهش متابولیسم داروهای ضدافسردگی که توسط CYP2D6 متابولیزه می‌شوند. **هالوپریدول:** [P] کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌هایی که توسط CYP2D6 متابولیزه می‌شوند. **مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز:** [NP] مواردی از هیجان‌زدگی، افزایش درجه حرارت بدن، مانیا و تشنج (به ویژه ضدافسردگی‌های سروتونرژیک نظیر کلومیپرامین و ایمی-

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		پرامین)، ولی بسیاری از بیماران بدون بروز اثرات نامطلوب، درمان توأم را دریافت کرده‌اند. **کینیدین:** [NP] کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌هایی که توسط CYP2D6 متابولیزه می‌شوند. **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم ضدافسردگی‌ها. **مهارکننده‌های انتخابی جذب سروتونین (SSRIs):** [P] فلوکستین و پاروکستین باعث مهار CYP2D6 و کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌های متابولیزه شونده توسط این آنزیم می‌شوند (مثل دزیپرامین). سرترالین و فلووکسامین و سیتالوپرام فقط مهارکننده‌های ضعیف CYP2D6 بوده ولی فلووکسامین CYP1A2 و CYP3A4 را مهار کرده و در نتیجه می‌تواند جلوی متابولیسم ضدافسردگی‌هایی را که با این آنزیم‌ها متابولیزه می‌شوند بگیرد. **مقلدهای سمپاتیک:** [P] افزایش تأثیر عروقی نوراپی‌نفرین، اپی‌نفرین و فنیل‌افرین. **تربینافین:** [P] کاهش متابولیسم ضدافسردگی‌ها.
ضدقارچ‌های آزول	مهار CYP3A4 (ایتراکونازول = کتوکونازول > پساکونازول > وریکونازول > فلوکونازول). مهار CYP2C9 (فلوکونازول، وریکونازول) حساسیت نسبت به القا کننده‌های آنزیم (ایتراکونازول، کتوکونازول، وریکونازول). مهار گلیکوپروتئین P (ایتراکونازول، کتوکونازول، پساکونازول).	**ضدویروس‌ها:** [P] کاهش متابولیسم آمپرناویر، آتازاناویر، تیپراناویر، بوسپرویر، داکلاتاسویر، داروناویر، اِتراویرین، فوسامپرناویر، لوپیناویر، ماراویروک، ریلپیویرین، دلاویردین، ایندیناویر، بوپیناویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکویناویر. **بنزودیازپین‌ها:** [P] کاهش متابولیسم آلپرازولام، میدازولام، تریازولام. **باربیتورات‌ها:** [P] افزایش متابولیسم ایتراکونازول، کتوکونازول، ووریکونازول. **مسدودکننده‌های کانال کلسیم:** [P] کاهش متابولیسم مسدودکننده کانال کلسیم. **کاربامازپین:** [P] کاهش متابولیسم کاربامازپین، افزایش احتمالی متابولیسم ایتراکونازول، کتوکونازول و ووریکونازول. **سیزاپراید:** [NP] کاهش متابولیسم سیزاپراید **کلشی‌سین:** [P] کاهش متابولیسم و انتقال کلشی‌سین. **سیکلوسپورین:** [P] کاهش حذف سیکلوسپورین. **دیگوکسین:** [NE] افزایش غلظت پلاسمایی دیگوکسین با ایتراکونازول و کتوکونازول و پسوکونازول. **اپلرنون:** [P] کاهش متابولیسم اپلرنون. **مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز:** [HP] کاهش متابولیسم لوواستاتین، سیمواستاتین، و به میزان کمتر آتورواستاتین. **فنی‌توئین:** [P] کاهش متابولیسم فنی توئین با فلوکونازول و احتمالاً وریکونازول. **پیموزاید:** [NE] کاهش متابولیسم پیموزاید. **ریفابوتین:** [P] کاهش متابولیسم ریفابوتین، افزایش

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		متابولیسم ایتراکونازول، کتوکونازول، وریکونازول. **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم ایتراکونازول، کتوکونازول و وریکونازول. **آلکالوئیدهای ارگوت:** [P] کاهش متابولیسم آلکالوئیدهای ارگوت. **ضددردهای اپیوئیدی:** [P] کاهش حذف آلفنتانیل، فنتانیل، متادون، اکسی کودون و سوفنتانیل. **کینیدین‌ها:** [P] کاهش متابولیسم کینیدین‌ها **مهارکننده‌های فسفودی استرازی:** [P] کاهش متابولیسم مهارکننده‌های فسفودی استرازی **سیرولیموس:** [P] کاهش حذف سیرولیموس **تاکرولیموس:** [P] کاهش حذف تاکرولیموس همچنین داروهای کاهنده اسید و ضدانعقادهای خوراکی را نیز ببینید.
باربیتورات‌ها	القای آنزیم‌های میکروزومال متابولیزه کننده داروها در کبد و گلیکوپروتئین P، تضعیف بیشتر دستگاه عصبی مرکزی در همراهی با سایر داروهای سرکوب کنندهٔ این دستگاه.	**مهارکننده‌های گیرنده بتاآدرنرژیک:** [P] افزایش متابولیسم بتابلوکرها. **مهارکننده‌های کانال کلسیم:** [P] افزایش متابولیسم این مهارکننده‌ها. **تضعیف کننده‌های اعصاب مرکزی:** [HP] اثر تجمعی در تضعیف سیستم اعصاب مرکزی **کورتیکواستروئیدها:**[P] افزایش متابولیسم کورتیکواستروئیدها. **سیکلوسپورین:** [NE] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین. **آنتی‌وایرال‌ها:** افزایش متابولیسم آمپرناویر، آتازاناویر، بوسپرویر، داروناویر، دلاویردین، فوسامپرناویر، ایندیناویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکویناویر، سیمپرویر و تلاپرویر. **مهارکننده‌های کیناز:**[P] افزایش متابولیسم آکسیتینیب، بوسوتینیب، سرتینیب، کابوزاتینیب، کوبیمتینیب، کریزوتینیب، دابرافنیب، داساتینیب، اِرلوتینیب، گفیتینیب، ایبروتینیب، ایدلالیسیب، ایماتینیب، ایکسازومیب، لاپاتینیب، نیلوتینیب، نینتدانیب، اولاپاریب، اوسیمرتینیب، پالبوسیکیب، پازوپانیب، پوناتینیب، رگورافنیب، روکسولیتینیب، سونیتینیب، توفاسیتینیب، واندتانیب، ومورافنیب **ضددردهای اوپیوئیدی:** [P] افزایش حذف آلفنتانیل، فنتانیل، متادون، اوکسی کدون و سوفنتانیل **فنی توئین:** [P] افزایش متابولیسم فنی توئین. **داکسی‌سیلین:** [P] افزایش متابولیسم آن. **استروژن‌ها:** [P] افزایش متابولیسم استروژن‌ها. **متادون:**[NE] افزایش متابولیسم متادون. **فنوتیازین:** [P] افزایش متابولیسم فنوتیازین.

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		مهارکننده‌های پروتئاز: [NE] افزایش متابولیسم مهارکننده پروتئاز. **کینیدین:**[P] افزایش متابولیسم کینیدین. **سیرولیموس:** [NE] افزایش متابولیسم سیرولیموس. **تاکرولیموس:** [NE] افزایش متابولیسم تاکرولیموس. **تئوفیلین:** [NE] افزایش متابولیسم تئوفیلین. **والپرویک اسید:**[P] کاهش متابولیسم فنوباربیتال. ضدانعقادهای خوراکی، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای را نیز ببینید.
مهارکننده گیرندهٔ بتاآدرنرژیک	مهار بتا (به خصوص با داروهای غیرانتخابی[1] مثل پروپرانولول) پاسخ به عوامل مقلد سمپاتیک دارای اثر آگونیستی بر بتا (مثل اپی‌نفرین، آلبوترول) را تغییر می‌دهد. بتابلوکرهایی که تحت متابولیسم وسیع در عبور اول قرار می‌گیرند، ممکن است تحت تأثیر داروهایی که این فرایند را تغییر می‌دهند قرار گیرند.	**داروهایی که ممکن است اثر بتابلوکرها را افزایش دهند:** **آمیودارون:** [P] کاهش متابولیسم بتابلاکرهای متابولیزه شونده توسط CYP2D6 (تیمولول، پروپرانولول، نبیوولول، متوپرولول، کارودیلول). اثرات فزاینده روی هدایت میوکاردی. انتظار تداخل‌های مشابه با مصرف دروندراون وجود دارد. **دیفن‌هیدرامین:**[P] کاهش متابولیسم بتابلاکرهای متابولیزه شونده توسط CYP2D6 (تیمولول، پروپرانولول، نبیوولول، متوپرولول، کارودیلول). **هالوپریدول:** [P] کاهش متابولیسم بتابلوکرهای متابولیزه شونده توسط CYP2D6 (تیمولول، پروپرانولول، نبیوولول، متوپرولول، کارودیلول) **کینیدین:**[P] کاهش متابولیسم بتابلوکرهای متابولیزه شونده توسط CYP2D6 (تیمولول، پروپرانولول، نبیوولول، متوپرولول، کارودیلول) **تربینافین:**[P] کاهش متابولیسم بتابلاکرهای متابولیزه شونده توسط CYP2D6 (تیمولول، پروپرانولول، نبیوولول، متوپرولول، کارودیلول) **سایمتیدین:**[P] کاهش متابولیسم بتابلوکرهایی که اصولاً توسط کبد پاکسازی می‌شوند (مثل پروپرانولول) و اثر اندک (یا هیچ) روی آنهایی که توسط کلیه پاکسازی می‌شوند (مثل آتنولول، نادولول). **مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین (SSRIs):** [P] فلوکستین و پاروکستین CYP2D6 را مهار می‌کنند و غلظت تیمولول، پروپرانولول، متوپرومول، کاردویلول و نبیوولول را افزایش می‌دهند. ***داروهایی که ممکن است اثر بتابلاکرها را کاهش دهند:*** **ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی:**[P] ایندومتاسین پاسخ ضدفشارخونی را کم می‌کند؛ سایر مهارکننده‌های

1. noncardioselective

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
مهارکننده گیرندهٔ بتاآدرنرژیک (ادامه)		پروستاگلاندینی نیز ممکن است تداخل داشته باشند. ***اثرات بتابلوکرها روی داروهای دیگر:*** **کلونیدین:** [NE] واکنش ازدیاد فشارخون اگر کلونیدین قطع شود. احتمال بروز این واکنش در صورت مصرف بتابلوکرهای غیرانتخابی بیشتر است. **انسولین:** [P] مهار اصلاح قند در هیپوگلیسمی؛ جلوگیری از علایم هیپوگلیسمی (به جز تعریق)؛ افزایش فشارخون در طی هیپوگلیسمی. **پرازوسین:** [P] افزایش پاسخ کاهندهٔ فشارخون به اولین دوز پرازوسین. **مقلدهای سمپاتیک:** [P] افزایش پاسخ عروقی به اپی‌نفرین (و احتمالاً سایر مقلدهای سمپاتیک)؛ بیشتر احتمال دارد با بتابلوکرهای غیراختصاصی رخ دهد. *باربیتورات‌ها و تئوفیلین را نیز ببینید.*
رزین‌های متصل شونده به اسید صفراوی	رزین‌ها ممکن است به سایر داروهای خوراکی در دستگاه گوارش متصل شوند. رزین‌ها ممکن است در دستگاه گوارش به داروهایی که در چرخهٔ کبدی - روده‌ای هستند متصل شوند حتی اگر این داروها به صورت غیرخوراکی تجویز شده باشند.	**استامینوفن:** [NE] کاهش جذب گوارشی استامینوفن. **گلیکوزیدهای دیژیتال:** [NE] کاهش جذب گوارشی دیژیتوکسین (و احتمالاً دیگوکسین). **فروسماید:** [P] کاهش جذب گوارشی فروسماید. **متوترکسات:** [NE] کاهش جذب گوارشی مایکوفنولات. ضدانعقادهای خوراکی را ببینید.
مهارکننده‌های کانال کلسیم	وراپامیل، دیلتیازم و احتمالاً نیکاردی‌پین آنزیم‌های متابولیزه کنندهٔ کبدی (CYP3A4) و گلیکوپروتئین P را مهار می‌کنند. متابولیسم (از طریق CYP3A4) دیلتیازم، فلودیپین، نیکاردیپین، وراپامیل و نیفدیپین و سایر مهارکننده‌های کانال کلسیم تابع القا و مهار است.	**آمیودارون:** [P] کاهش متابولیسم مهارکننده‌های کانال کلسیم. افزایش اثر بر هدایت میوکاردی با بپریدیل، دیلتیازم و وراپامیل. تداخلات مشابه با مصرف دروندارون مورد انتظار است. **آنتی‌وایرال‌ها:** [P] آمپرناویر، آتازاناویر، بوسپرویر، داروناویر، دلاویردین، فوسامپرناویر، ایندیناویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکویناویر، سیمپرویر و تلاپرویر متابولیسم مهارکننده‌های کانال کلسیم را مهار می‌کنند. **بوسپرویر:** [P] کاهش متابولیسم مهارکننده‌های کانال کلسیم. **کاربامازپین:**[P] کاهش متابولیسم کاربامازپین با دیلتیازم و وراپامیل؛ احتمال افزایش متابولیسم مهارکننده کانال کلسیم **سایمتیدین:** [NP] کاهش متابولیسم مهارکننده‌های کانال کلسیم. **گلیکوزیدهای دیژیتالیس:** [P] کاهش حذف گلیکوزیدهای دیژیتالیس با بپریدیل، دیلتیازم و وراپامیل. **مهارکننده‌های کیناز:** [P] کاهش متابولیسم مهارکننده‌های کانال کلسیم با سرتینیب، داساتینیب، ایدلالیسیب، و لاپاتینیب،

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		کاهش متابولیسم مهارکننده‌های کیناز با دیلیتازم، نیکاردی‌پین و وراپامیل. **آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی:** [P] کلاریترومایسین و اریترومایسین متابولیسم مهارکننده‌های کانال کلسیم را مهار می‌کنند. **کلشی‌سین:** [P] کاهش حذف کلشی‌سین با دیلیتازم، نیکاردی‌پین و وراپامیل. **کونیواپتان:** [P] کاهش متابولیسم مهارکننده‌های کانال کلسیم. **سیکلوسپورین:** [P] کاهش متابولیسم سیکلوسپورین با دیلتیازم، نیکاردی‌پین، وراپامیل. **اریترومایسین:** [P] کاهش متابولیسم مهارکننده‌های کانال کلسیم. **فنی‌توئین:** [P] افزایش متابولیسم مهارکننده‌های کانال کلسیم. **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم مهارکننده‌های کلسیم. **سیرولیموس:** [P] کاهش حذف سیرولیموس با دیلتیازم، نیکاردی‌پین و وراپامیل **استاتین‌ها:** [P] کاهش حذف آتوروستاتین، لواستاتین و سیمواستاتین با دیلتیازم، نیکاردی‌پین و وراپامیل. **تئوفیلین:**[P] کاهش متابولیسم تئوفیلین با دیلتیازم، نیکاردی-پین و وراپامیل. **تاکرولیموس:**[P] کاهش حذف تاکرولیموس با دیلتیازم، نیکاردیپین، وراپامین. *ضدقارچ‌های آزولی و باربیتورات‌ها را نیز ببینید.*
کاربامازپین	القای آنزیم‌های میکروزومال متابولیزه کنندهٔ کبدی و گلیکوپروتئین P مستعد القا و مهار متابولیسم، عمدتاً توسط CYP3A4	**آمیودارون:** [P] کاهش متابولیسم کاربامازپین، افزایش متابولیسم آمیودارون. انتظار تداخلات مشابه را با مصرف درونداروِن داشته باشید. **آنتی‌وایرال‌ها:**[P] آمپرناویر، آتازاناویر، بوسپرویر، داروناویر، دلاویردین، فوسامپرناویر، ایندیناویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکویناویر، سیمپرویر و تلاپرویر متابولیسم کاربامازپین را مهار می‌کنند. کاربامازپین متابولیسم آنتی‌وایرال‌ها را افزایش می‌دهد. **سایمتیدین:**[P] کاهش متابولیسم کاربامازپین. **کورتیکواستروئیدها:**[P] افزایش متابولیسم کورتیکواستروئیدها. **سیکلوسپورین:** [P] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین و کاهش احتمالی متابولیسم کاربامازپین. **دانازول:** [P] کاهش متابولیسم کاربامازپین. **گلیکوزیدهای دیژیتالی:** [P] افزایش حذف دیگوکسین. **فلووکسامین:**[NE] کاهش متابولیسم کاربامازپین.

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		استروژن‌ها: [P] افزایش متابولیسم استروژن. **هالوپریدول**: [P] افزایش متابولیسم هالوپریدول. **ایزونیازید**: [P] کاهش متابولیسم کاربامازپین. **نفازودون**: [NE] کاهش متابولیسم کاربامازپین. **مهارکننده‌های کیناز**: [P] کاهش متابولیسم کاربامازپین با سرتینیب، داساتینیب، ایماتینیب، ایدلالیسیب و لاپاتینیب. افزایش متابولیسم مهارکننده‌های کیناز. **آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی**: [P] کلاریترومایسین و اریترومایسین متابولیسم کاربامازپین را مهار می‌کنند. **ضددردهای اوپیوئیدی**: [P] افزایش حذف آلفنتانیل، فنتانیل، متادون، اکسی کدون و سوفنتانیل. **ریفامپین**: [P] افزایش متابولیسم کاربامازپین. **مهارکننده‌های جذب انتخابی سروتونین (SSRIs)**: [NE] فلوکستین و فلووکسامین متابولیسم کاربامازپین را کاهش می‌دهند. **سیرولیموس**: [P] افزایش متابولیسم سیرولیموس. **گل سنت‌جونز**: [P] افزایش متابولیسم کاربامازپین. **تئوفیلین**: [NE] افزایش متابولیسم تئوفیلین. **تاکرولیموس**: [P] افزایش متابولیسم تاکرولیموس. ضدانعقادهای خوراکی، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، ضدقارچ‌های آزول و مهارکننده‌های کانال کلسیم را نیز ببینید.
سایمتیدین	مهار آنزیم‌های میکروزومال متابولیزه کنندهٔ کبدی (رانیتیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین چنین اثری ندارند). امکان جلوگیری از ترشح کلیوی بازهای ضعیف.	**آنتی‌وایرال‌ها**: [P] کاهش متابولیسم آمپرناویر، آتازاناویر، بوسپرویر، داکلاتاسویر، داروناویر، دلاویردین، اتراویرین، فوسامپرناویر، ایندیناویر، لوپیناویر، مارایروک، نلفیناویر، ریلپیویرین، ساکویناویر و تیپراناویر. **بنزودیازپین‌ها**: [P] کاهش متابولیسم آلپرازولام، دیازپام، کلردیازپوکساید، هالازپام، پرازپام و کلرازپات، اما نه اگزازپام، لورازپام یا تمازپام. **کارموستین**: [NE] افزایش سرکوب مغز استخوان. **ضددردهای اوپیوئیدی**:[P] کاهش حذف آلفنتانیل، فنتانیل، متادون، اکسی‌کدون و سوفنتانیل. **لیدوکائین**: [P] کاهش متابولیسم لیدوکائین **فنی‌توئین**: [NE] کاهش متابولیسم فنی‌توئین **پروکائین آمید**: [P] کاهش ترشح کلیوی پروکائین آمید **دوفتیلید**: کاهش ترشح کلیوی دوفتیلید **کینیدین**:[P] کاهش متابولیسم کینیدین **تئوفیلین**: [P] کاهش متابولیسم تئوفیلین ضدانعقادهای خوراکی، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، ضدقارچ‌های آزول، بتابلوکرها، کلسیم بلوکرها و کاربامازپین را نیز نگاه کنید.

جدول ۱-۶۶ تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
سیزاپراید	استعداد و القا و مهار متابولیسم به وسیلهٔ مهارکننده‌های CYP3A4. زیادشدن غلظت سرمی سیزاپراید می‌تواند منجر به آریتمی‌های بطنی شود.	**آمیودارون:**[NP] کاهش متابولیسم سیزاپراید. تداخل مشابه هنگام مصرف دروندارون مورد انتظار است. **آنتی‌وایرال‌ها:** [P] آمپرناویر، آتازاناویر، بوسپرویر، داروناویر، دلاویردین، فوسامپرناویر، ایندیناویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکویناویر، سیمپرویر و تلاپرویر متابولیسم سیزاپراید را مهار می‌کنند. **کوبی‌سیستات:** [P] کاهش متابولیسم سیزاپراید **کونی‌واپتان:** [P] کاهش متابولیسم سیزاپراید **سیکلوسپورین:** [NE] کاهش متابولیسم سیزاپراید **مهارکننده‌های کیناز:**[P] کاهش متابولیسم سیزاپراید با سرتینیب، داساتینیب، ایماتینیب، ایدلالیسیب و لاپاتینیب. **آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی:** [P] کلاریترومایسین و اریترومایسین متابولیسم سیزاپراید را مهار می‌کنند. **نفازودون:** [NP] کاهش متابولیسم سیزاپراید به وسیلهٔ CYP3A4 **ریتوناویر:** [NE] کاهش متابولیسم سیزاپراید **مهارکننده‌های جذب انتخابی سروتونین:** [NP] فلووکسامین متابولیسم سیزاپراید را کاهش می‌دهد. همچنین ضدقارچ‌های آزولی را ببینید.
کلشی‌سین	حساس به تغییرات در متابولیسم CYP3A4 و انتقال گلیکوپروتئین P-	**آمیودارون:** [NP] کاهش متابولیسم و انتقال کلشی‌سین در مصرف دروندارون انتظارات تداخلات مشابه را داشته باشید. **آنتی‌وایرال‌ها:** [P] آمپرناویر، آتازاناویر، بوسپرویر، داروناویر، دلاویردین، فوسامپرناویر، ایندیناویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکونیاویر، سیمپرویر و تلاپرویر متابولیسم کلشی‌سین را مهار می‌کنند. **کاربامازپین:**[P] افزایش متابولیسم کلشی‌سین. **کوبی‌سیستات:** [P] کاهش متابولیسم کلشی‌سین **سیکلوسپورین:** [P] کاهش حذف کلشی‌سین. **مهارکننده‌های کیناز:** [P] کاهش متابولیسم کلشی‌سین با سرتینیب، داساتینیب، ایماتینیب، ایدلالیسیب و لاپاتینیب. **آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی:** [P]کلاریترومایسین و اریترومایسین متابولیسم کلشی‌سین را مهار می‌کنند. **نفازودون:** [NE] کاهش متابولیسم کلشی‌سین. **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم کلشی‌سین. **گل سنت‌جان:** [NP] افزایش متابولیسم کلشی‌سین **کونیواپتان:** [P] کاهش متابولیسم کلشی‌سین. ضدقارچ‌های آزولی و بلوک کننده‌های کانال کلسیم را نیز ببینید.
سیکلوسپورین	مستعد به القا و مهار حذف توسط CYP3A4 و گلیکوپروتئین P (ظاهراً تاکرولیموس و سیرولیموس	**آمینوگلیکوزیدها:** [NE] احتمال افزایش اثر سمی بر کلیه. **آمفوتریسین B:** [NE] احتمال افزایش اثر سمی بر کلیه.

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
	نیز تداخلات مشابهی دارند).	**سیدوفوویر:** [NE] احتمال افزایش اثر سمی بر کلیه. **داروهایی که ممکن است اثرات سیکلوسپورین‌ها را افزایش دهند:** **آمیودارون:** [P] کاهش حذف سیکلوسپورین. در مصرف دروندارون انتظار تداخل مشابه را داشته باشید. **آنتی‌وایرال‌ها:** [P] آمپرناویر، آتازاناویر، بوسپرویر، داروناویر، دلاویردین، فوسامپرناویر، ایندیناویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکویناویر، سیمپرویر و تلاپرویر حذف سیکلوسپورین را مهار می‌کنند. **کوبی‌سیستات:** [P] کاهش حذف سیکلوسپورین **کونی‌واپتان:** [P] کاهش حذف سیکلوسپورین **مهارکننده‌های کیناز:** [P] کاهش متابولیسم سیکلوسپورین با سرتینیب، داساتینیب، ایماتینیب، ایدلالیسیب و لاپاتینیب. سیکلوسپورین متابولیسم مهارکننده‌های کیناز را کاهش می-دهد. **آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی:** [P] کلاریترومایسین و اریترومایسین حذف سیکلوسپورین را مهار می‌کنند. **کینوپریستین:** [P] کاهش متابولیسم سیکلوسپورین. **استاتین‌ها:** [NP] در بیمارانی که به طور همزمان از استاتین-ها و سیکلوسپورین استفاده می‌کردند میوپاتی و رابدومیلولیز گزارش شده است. کاهش متابولیسم آتوروستاتین، لوواستاتین و سیمواستاتین. **آندروژن‌ها:** [NE] افزایش سیکلوسپورین سرم. **نفازودون:** [P] کاهش متابولیسم سیکلوسپورین. **داروهایی که ممکن است اثرات سیکلوسپورین را کاهش دهند:** **بوسنتان:** [P] افزایش حذف سیکلوسپورین **دگزامتازون:** [NP] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین **اِتراویرین:** [P] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین **نویراپین:** [NP] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین **افاویرنز:** [P] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین **ریفابوتین:** [NP] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین **گل سنت‌جان:**[NP] افزایش حذف سیکلوسپورین. **فنی توئین:** [P] افزایش متابولیسم سیکلوسپورین. **ریفامپین:** [P] افزایش حذف سیکلوسپورین. باربیتورات‌ها، مهارکننده‌های کانال کلسیم، ضدقارچ‌های آزولی و کاربامازپین را نیز نگاه کنید.
گلیکوزیدهای دیژیتال	دیگوکسین مستعد تغییر در جذب گوارشی است. سمیت دیژیتال‌ها می‌تواند در عدم تعادل الکترولیت‌ها	**داروهایی که امکان افزایش اثر دیژیتال‌ها را دارند:** **آمیودارون:** [P] افزایش غلظت پلاسمایی دیگوکسین. در مصرف دروندارون انتظار تداخل مشابه را داشته باشید.

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
	(مثل کاهش پتاسیم) که ناشی از داروها است، افزایش یابد. دفع کلیوی و غیرکلیوی دیگوکسین استعداد مهارشدن را دارد.	**آنتی‌ویرال‌ها:** [P] داکلاتاسویر، ایندیناویر، نلفیناویر، پاریتاپرویر، ریتوناویر، ساکویناویر و تلاپرویر حذف دیگوکسین را کاهش می‌دهند. **کونیواپتان:** [P] غلظت پلاسمایی دیگوکسین را افزایش می-دهد. **آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی:** [P] آزیترومایسین، کلاریترومایسین و اریترومایسین حذف دیگوکسین را مهار می-کنند. **داروهای کاهش دهندهٔ پتاسیم:** [P] احتمال افزایش مسمومیت با دیژیتال‌ها. **پروپافنون:** [P] افزایش سطح پلاسمایی دیگوکسین. **کینیدین:** [HP] افزایش غلظت پلاسمایی دیگوکسین؛ جابجایی دیگوکسین از محل‌های اتصال بافتی **اسپیرونولاکتون:** [NE] افزایش غلظت سرمی دیگوکسین. **تاکرولیموس:** [P] افزایش غلظت سرمی دیگوکسین **تیکاگرلور:** [P] افزایش غلظت سرمی دیگوکسین **سیکلوسپورین:** [P] افزایش غلظت پلاسمایی دیگوکسین. ضدقارچ‌های آزولی و مهارکننده‌های کانال کلسیم را نیز ببینید. **داروهایی که امکان کاهش اثر دیژیتال‌ها را دارند:** **کائولین - پکتین:** [P] کاهش جذب گوارشی دیگوکسین. **ریفامپین:** [NE] افزایش متابولیسم دیژیتوکسین و حذف دیگوکسین. **گل سنت‌جان:** [NP] افزایش حذف دیگوکسین **سولفاسالازین:** [NE] کاهش جذب گوارشی دیگوکسین. داروهای کاهنده اسید، رزین‌های متصل شونده به اسید صفراوی و کاربامازپین را نیز ببینید.
دی‌سولفیرام	CYP2C9 آلدئیددهیدروژناز را مهار می‌کند.	**بنزودیازپین‌ها:** [P] کاهش متابولیسم کلردیازپوکساید و دیازپام، ولی نه اگزازپام و لورازپام. **متیرونیدازول:** [NE] گیجی[1] و سایکوز در بیماران دریافت کننده همزمان این دو دارو گزارش شده است. مکانیسم شناخته نشده است. **فنی توئین:** [P] کاهش متابولیسم فنی توئین. الکل و ضدانعقادهای خوراکی را نیز ببینید.
استروژن‌ها	متابولیسم استروژن (CYP3A4) مستعد القا و مهارشدن می‌باشد. چرخهٔ کبدی - روده‌ای استروژن ممکن است به علت تغییر در فلور روده (مثلاً به علت آنتی‌بیوتیک‌ها) مختل شود.	**آمپی‌سیلین:** [NP] اختلال در چرخهٔ کبدی - روده‌ای استروژن؛ احتمال کاهش در اثر قرص‌های خوراکی ضدبارداری. برخی از دیگر آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی ممکن است اثر مشابهی داشته باشند. **بوسنتان:** [NP] القای آنزیمی که منجر به کاهش اثر استروژن می‌شود.

1. confusion

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		کورتیکواستروئیدها: [P] کاهش متابولیسم کورتیکواستروئیدها که منجر به افزایش اثر کورتیکواستروئیدها می‌شود. دگزامتازون ممکن است متابولیسم استروژن را افزایش دهد. **گریزئوفولوین:** [NE] احتمال کاهش کارایی قرص‌های خوراکی ضدبارداری؛ افزایش متابولیسم استروژن. **پریمیدون:** [P] افزایش متابولیسم استروژن؛ احتمال کاهش در کارایی قرص‌های ضدبارداری. **بگزاروتن:** [P] افزایش متابولیسم استروژن، کاهش احتمالی در کارایی ضدبارداری‌های خوراکی. **افاویرنز:** [P] افزایش متابولیسم استروژن، کاهش احتمالی در کارایی ضدبارداری‌های خوارکی. **نلفیناویر:** [P] افزایش متابولیسم استروژن، کاهش احتمالی در کارایی ضدبارداری‌های خوراکی. **نویراپین:** [NP] افزایش متابولیسم استروژن، کاهش احتمالی در کارایی ضدبارداری خوراکی **ریفابوتین:** [P] افزایش متابولیسم استروژن؛ احتمال کاهش کارایی قرص‌های ضدبارداری **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم استروژن؛ احتمال کاهش در کارایی قرص‌های ضدبارداری. **فنی توئین:** [P] افزایش متابولیسم استروژن؛ احتمال کاهش کارایی قرص‌های ضدبارداری. **گل سنت‌جان:** [P] افزایش متابولیسم استروژن، کاهش احتمالی در کارایی ضدحاملگی‌های خوراکی. باربیتورات‌ها و کاربامازپین را نیز نگاه کنید.
مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (استاتین‌ها)	لوواستاتین، سیمواستاتین و (تا حد کمتری) آتورواستاتین، حساس به القاکننده‌ها و مهارکننده‌های CYP3A4 هستند؛ خطر بروز میوپاتی با مصرف همزمان سایر داروهایی که می‌توانند موجب بروز این عارضه شوند، افزایش می‌یابد.	**آمیودارون:** [NP] کاهش متابولیسم آتوروستاتین، لوواستاتین و سیمواستاتین. در مصرف دروندارون انتظار تداخلات مشابه را داشته باشید. آنتی‌وایرال‌ها: [P] آمپرناویر، آتازاناویر، بوسپرویر، داروناویر، دلاویروین، فوسامپرناویر، ایندیناویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکویناویر، سیمپرویر، و تلاپرویر متابولیسم آتوروستاتین، لوواستاتین و سیمواستاتین را مهار می‌کنند. **کلوفیبرات:** [NP] افزایش خطر میوپاتی. **کوبی‌سیستات:** [P] کاهش متابولیسم آتوروستاتین، لوواستاتین و سیمواستاتین. **کونی‌واپتان:** [P] کاهش متابولیسم آتورواستاتین، لوواستاتین و سیمواستاتین **سیکلوسپورین:** [P] کاهش حذف آتوروستاتین، لوواستاتین، روسوواستاتین، پیتاواستاتین و سیمواستاتین **ژمفیبروزیل:** [NP] افزایش لوواستاتین و سیمواستاتین پلاسما و افزایش خطر میوپاتی.

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		مهارکننده‌های کیناز: [P] کاهش متابولیسم آتورواستاتین، لوواستاتین و سیمواستاتین با سریتینیب، داساتینیب، ایماتینیب، ایدلالیسیب و لاپاتینیب. **آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی:** [P] کلاریترومایسین و اریترومایسین حذف استاتین‌ها را مهار می‌کنند. **گل سنت‌جان:** [NP] افزایش متابولیسم آتوروستاتین، لوواستاتین و سیمواستاتین. **نفازودون:**[NE] کاهش متابولیسم آتوروستاتین، لوواستاتین و سیمواستاتین. **فنی توئین:** [P] افزایش متابولیسم آتوروستاتین، لوواستاتین و سیمواستاتین. **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم آتوروستاتین، لوواستاتین و سیمواستاتین. ضدقارچ‌های آزول، مهارکننده‌های کانال کلسیم و سیکلوسپوزین را نیز ببینید.
آهن	به داروهای درون دستگاه گوارش متصل می‌شود و جذب آنها را کاهش می‌دهد.	**متیل دوپا:** [NE] کاهش جذب متیل دوپا **میکوفنولات:** [P] کاهش جذب میکوفنولات. **کینولون‌ها:** [P] کاهش جذب سیپروفلوکساسین و سایر کینولون‌ها. **تتراسیکلین‌ها:** [P] کاهش جذب تتراسیکلین‌ها؛ کاهش اثر آهن. **هورمون‌های تیروئید:** [P] کاهش جذب تیروکسین. آنتی اسیدها را نیز نگاه کنید.
لوودوپا	لوودوپا قبل از رسیدن به محل‌های جذب در روده تجزیه می‌شود. داروهایی که حرکت دستگاه گوارش را تغییر می‌دهند ممکن است میزان تجزیهٔ داخل روده‌ای را تغییر دهند. اثر ضدپارکینسونی لوودوپا امکان مهارشدن توسط داروهای دیگر را دارد.	**کلونیدین:** [NE] مهار اثر ضدپارکینسونی. **هالوپریدول:** [NP] مهار اثر ضدپارکینسونی **متوکلوپرامید:** [NP] مهار اثر ضدپارکینسونی **مهارکننده‌ی مونوآمین اکسیداز (MAOIs):** [P] واکنش افزایش فشارخون (کربی دوپا از این تداخل جلوگیری می‌کند). **پاپاورین:** [NE] مهار اثر ضدپارکینسونی **فنوتیازین‌ها:** [P] مهار اثر ضدپارکینسونی **فنی توئین:** [NE] مهار اثر ضدپارکینسونی **پیریدوکسین:** [P] مهار اثر ضدپارکینسونی (کربی دوپا از این تداخل جلوگیری می‌کند).
لیتیم	دفع کلیوی لیتیم نسبت به تغییر تعادل سدیم حساس است (کاهش سدیم منجر به احتباس لیتیم می‌گردد). حساس به داروهایی که امکان سمیت دستگاه عصبی	**مهارکننده‌های ACE:** [NE] کاهش پاکسازی[1] کلیوی لیتیم؛ افزایش اثر لیتیم. **مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II:** [NE] کاهش پاکسازی کلیوی لیتیم، افزایش اثر لیتیم.

1. clearance

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
	مرکزی با لیتیم را افزایش می‌دهند.	**دیورتیک‌ها (به خصوص تیازیدی‌ها):** [P] کاهش دفع کلیوی لیتیم؛ فوروزماید نسبت به تیازیدی‌ها کمتر احتمال ایجاد این اثر را دارد. **هالوپریدول:** [NP] موارد اتفاقی اثر سمی بر اعصاب در بیماران مانیک به خصوص با مقادیر زیاد یکی زا هر دو دارو. **متیل‌دوپا:** [NE] افزایش احتمال سمیت دستگاه عصبی مرکزی با لیتیم. **ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی:** [NE] کاهش دفع کلیوی لیتیم (به جز سولینداک و سالیسیلات‌ها). **تئوفیلین:** [P] افزایش دفع کلیوی لیتیم و کاهش اثر آن.
ماکرولیدها	ماکرولیدهای کلاریترومایسین و اریترومایسین، CYP3A4 و گلیکوپروتئین - P را مهار می‌کنند. آزیترومایسین به نظر نمی‌رسد، CYP3A4 را مهار کند اما گلیکوپروتئین - P را به صورت جزیی مهار می‌کند.	**پیموزاید:** [P] افزایش غلظت پیموزاید. **کینیدین:** [P] افزایش غلظت سرمی کینیدین. **تئوفیلین:** [P] کاهش متابولیسم تئوفیلین. **بنزودیازپین‌ها:** [P] کاهش متابولیسم آلپرازولام، میدازولام، تریازولام. **آلکالوئیدهای ارگوت:** [P] کاهش حذف آلکالوئیدهای ارگوت. **مهارکننده‌های فسفودی استرازی:** [P] کاهش متابولیسم مهارکننده‌های فسفودی‌استرازی. **اپلرنون:** [P] کاهش متابولیسم اپلرنون **مهارکننده‌های کیناز:** [P] کاهش متابولیسم آکسی تینیب، بوسوتینیب، سریتینیب، کابوزاتینیب، کوبی متینیب، کریزوتینیب، دابرافنیب، داساتینیب، ارلوتینیب، گفی تینیب، ایبروتینیب، ایدلالیسیب، ایماتینیب، ایکسازومیب، لاپاتینیب، نیلوتینیب، نینتدانیب، اولاپاریب، اوسیمرتینیب، پالبوسیکلیب، پازوپانیب، نوپاتینیب، رگورافنیب، روکسولی تینیب، سانی تینیب، توفاسی تینیب، وندتانیب و مورافنیب با کلاریترومایسین و اریترومایسین. **ضددردهای اوپیوئیدی:** [P] کاهش حذف آلفانتانیل، فنتانیل، متادون، اکسی کدون و سوفنتانیل. ضدانعقادهای خوراکی، بلوک کننده‌های کانال کلسیم، کاربامازپین، سیزاپراید، کلشی‌سین، سیکلوسپورین، گلیکوزیدهای دیژیتالیس و مهارکننده‌های HMG-COA-reductase را نیز ببینید.
مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOIs)	افزایش نوراپی‌نفرین ذخیره شده در نورون‌های آدرنرژیک. جابجایی این ذخایر توسط سایر داروها ممکن است باعث واکنش شدید ازدیاد فشارخون شود. MAOIs فعالیت ذاتی هیپوگلیسمی دارند.	**داروهای ضددیابت:** [P] افزایش اثر کاهش دهندهٔ قند خون. **دکسترومتورفان:**[NE] واکنش‌های شدید (افزایش حرارت بدن، کما، مرگ) گزارش شده است. **داروهای ضداشتها:** [P] دوره‌های هیپرتانسیو ناشی از آزادشدن ذخایر نوراپی‌نفرین (بنزفتامین، دی‌اتیل‌پروپیون، مازیندول، فن‌دی‌مترازین، فن‌ترمین). **بوسپیرون:**[NE] احتمال سندرم سروتونین، از مصرف

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		همزمان اجتناب کنید. **میرتازاپین:** [NE] احتمال سندرم سروتونین؛ از مصرف همزمان اجتناب کنید. **سیبوترامین:** [NE] احتمال سندرم سروتونین؛ از مصرف همزمان اجتناب کنید. **ترامادول:** [NE] احتمال سندرم سروتونین؛ از مصرف همزمان اجتناب کنید. **گوانتیدین:** [P] معکوس شدن اثر ضدفشارخونی گوانتیدین. **ضددردهای مخدر:** [NP] برخی بیماران دچار افزایش فشارخون، سفتی و هیجان‌زدگی می‌شوند؛ میپریدین نسبت به مرفین بیشتر احتمال تداخل دارد. از مصرف همزمان اجتناب کنید. **فنیل افرین:** [P] اپیزود افزایش فشارخون، زیرا فنیل‌افرین توسط MAO متابولیزه می‌گردد. **نفازودون:** [NE] احتمال سندرم سروتونین؛ از مصرف همزمان اجتناب کنید. **مهارکننده‌های جذب انتخابی سروتونین (SSRIs):** [P] اثرات مرگ‌آور به علت سندرم سروتونین رخ داده است. مصرف همزمان SSRIs با MAOIs ممنوع است. **مقلدهای سمپاتیک (عمل غیرمستقیم):** [HP] اپیزود افزایش فشارخون به علت آزادشدن ذخیرهٔ نوراپی‌نفرین (آمفتامین‌ها، افدرین، ایزومتپ‌تن، فنیل پروپانولامین، پسودوافدرین). **ونلافاکسین:** [NE] احتمال سندرم سروتونین؛ از مصرف همزمان اجتناب کنید. لوودوپا و ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و هتروسیکلیک را نیز ببینید.
داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)	مهار پروستاگلاندین ممکن است موجب کاهش دفع کلیوی سدیم، نقص مقاومت نسبت به تحریکات هایپرتنسیو و کاهش دفع کلیوی لیتیم شود. بیشتر NSAIDs عمل پلاکت‌ها را مهار می‌کنند که این مسئله ممکن است احتمال خونریزی ناشی از سایر داروهایی که هومئوستاز را دچار اختلال می‌کنند، افزایش دهد.	**مهارکننده‌های ACE:** [P] کاهش پاسخ ضدفشارخونی. **بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II(ARB):** [P] کاهش پاسخ ضدفشارخونی. **فوروزماید:** [P] کاهش واکنش دیورتیکی، ناتریورتیکی و ضدفشارخونی فوروزماید. **هیدرلازین:** [NE] کاهش پاسخ ضدفشارخونی به هیدرالازین. **متوتروکسات:** [NE] احتمال افزایش سمیت متوتروکسات (به خصوص با دوزهای ضدسرطان متوتروکسات) مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs): افزایش خطر خونریزی به دلیل مهار پلاکتی. **تریامترن:** [NE] کاهش عملکرد کلیوی در مصرف تریامترن به همراه ایندومتاسین، هم در افراد سالم و هم در بیماران. **دیورتیک‌های تیازیدی:** [P] کاهش پاسخ دیورتیکی، ناتریورتیکی، و ضدفشارخونی.

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		ضدانعقادهای خوراکی، بتابلوکرها و لیتیم را نیز نگاه کنید.
ضددردهای اوپیوئیدی	ضددردهای اوپیوئیدی که سوبسترای CYP3A4 هستند (آلفنتانیل، فنتانیل، اکسی کدون، سوفنتانیل و تا حد کمتری متادون) به القا کننده‌ها حساس هستند. متادون عمدتاً توسط CYP2B6 متابولیزه می‌شود. اثر تجمعی در تضعیف دستگاه عصبی مرکزی در هنگام مصرف همزمان با سایر تضعیف کننده‌های دستگاه عصبی مرکزی دارند.	**آمیودارون:** [NP] کاهش در متابولیسم وابسته به CYP3A4 اوپیوئیدها. در مصرف درونداران انتظار تداخلات مشابه را داشته باشید. **آنتی‌وایرال‌ها:** [P] آمپرناویر، آتازاناویر، بوسپرویر، داروناویر، دلاویردین، فوسامپرناویر، ایندیناویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکویناویر، سیمپرویر و تلاپرویر متابولیسم اوپیوئیدهای وابسته به CYP3A4 را مهار می‌کنند. **بوسپرویر:**[P] کاهش متابولیسم اوپیوئیدهای وابسته به CYP3A4. **بوسنتان:** [P] افزایش متابولیسم اوپیوئیدهای وابسته به CYP3A4. کوبی‌سیستات: [P] کاهش متابولیسم اوپیوئیدهای وابسته به CYP3A4. **کونیواپتان:** [P] کاهش متابولیسم اوپیوئیدهای وابسته به CYP3A4. **افاویرنز:** [P] افزایش متابولیسم اوپیوئیدهای وابسته به CYP3A4. **مهارکننده‌های کیناز:** [P] کاهش متابولیسم وابسته به CYP3A4 اوپیوئیدها با سریتینیب، داساتینیب، ایماتینیب، ایدلالیسیب و لاپاتینیب. **نفازودون:** [NP] کاهش متابولیسم اوپیوئیدهای وابسته به CYP3A4. **نوی‌راپین:** [P] افزایش متابولیسم وابسته به CYP3A4 اوپیوئیدها. **فنی‌توئین:** [P] افزایش متابولیسم وابسته به CYP3A4 اوپیوئیدها. **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم وابسته به CYP3A4 اوپیوئیدها. **گل سنت‌جان:** [NP] افزایش متابولیسم وابسته به CYP3A4 اوپیوئیدها. ضدقارچ‌های آزول، باربیتورات‌ها، کاربامازپین، سایمتیدین، ماکرولیدها و مهارکننده‌های MAO را نیز ببینید.
فنی‌توئین	القای متابولیسم دارویی میکروزومال کبدی. استعداد مهار متابولیسم توسط CYP2C9 و (تا حد کمتری) CYP2C19.	***داروهایی که متابولیسم آنها توسط فنی‌توئین تحریک می‌شود:*** **کورتیکواستروئیدها:** [P] کاهش سطح سرمی کورتیکواستروئید. **داکسی‌سیکلین:** [P] کاهش سطح سرمی داکسی‌سیکلین. **مگزیلتین:** [NE] کاهش سطح سرمی مگزیلتین. **کینیدین:** [P] کاهش سطح سرمی کینیدین. **تئوفیلین:** [NP] کاهش سطح سرمی تئوفیلین.

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		سیکلوسپورین، مسدودکننده‌های کانال کلسیم و استروژن و ضددردهای اوپیوئیدی را نیز نگاه کنید. ***داروهایی که متابولیسم فنی‌توئین را مهار می‌کنند:*** **آمیودارون:** [P] افزایش فنی توئین سرم، احتمال کاهش آمیودارون در سرم. **کاپسیتابین:** [NE] افزایش فنی توئین پلاسما. **فلورواوراسیل:** [NE] افزایش فنی توئین پلاسما. **کلرامفنیکل:** [P] افزایش فنی توئین پلاسما. **فلبامات:** [P] افزایش فنی توئین پلاسما. **فلووکسامین:** [NP] افزایش فنی توئین پلاسما. **ایزونیازید:** [NP] افزایش فنی توئین سرم. مشکل عمده در افرادی که ایزونیازید را به کندی استیله می‌کنند. **تیکلوپیدین:**[NP] افزایش فنی توئین پلاسما. **مترونیدازول:** [NP] افزایش غلظت پلاسمایی فنی توئین. **سولفامتوکسازول:** [P] افزایش غلظت پلاسمایی فنی توئین. *سایمتیدین، دی‌سولفیرام و ضدقارچ‌های آزول را نیز نگاه کنید.* **داروهایی که متابولیسم فنی توئین را بیشتر می‌کنند:** **بوسنتان:** [P] کاهش غلظت پلاسمایی فنی توئین. **گل سنت‌جان:** [P] کاهش غلظت پلاسمایی فنی توئین. **کاربامازپین:** [P] کاهش سطح پلاسمایی فنی توئین. **ریفامپین:** [P] کاهش سطح پلاسمایی فنی توئین. باربیتورات‌ها را نیز ببینید.
پیموزاید	حساس به مهارکننده‌های CYP3A4؛ ممکن است اثر تجمعی با سایر داروهای طولانی کننده فاصله QTc داشته باشد.	**نفازودون:** [NP] کاهش متابولیسم پیموزاید. **آنتی‌وایرال‌ها:** [P] آمپرناویر، آتازاناویر، بوسپرویر، داروناویر، دلاویردین، فوسامپرناویر، ایندیناویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکویناویر، سیمپرویر و تلاپرویر متابولیسم پیموزاید را مهار می‌کنند. **بوسپرویر:** [P] کاهش متابولیسم پیموزاید. **کوبی‌سیستات:** [P] کاهش متابولیسم پیموزاید. **کونیواپتان:** [P] کاهش متابولیسم پیموزاید. **مهارکننده‌های کیناز:** [P] کاهش متابولیسم پیموزاید با سرتینیب، داساتینیب، ایماتینیب، ایدلالیسیب و لاپاتینیب. *داروهای ضدقارچ، سیکلوسپورین‌ها و ماکرولیدها را نیز ببینید.*
دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم (آمیلوراید، اپلرنون، اسپیرونولاکتون و تریامترن)	اثر تجمعی با سایر داروهایی که غلظت پتاسیم سرم را زیاد می‌کنند. اپلرنون سوبسترای CYP3A4 بوده و مستعد مهار و القاشدن می‌باشد.	**مهارکننده‌های ACE:** [NP] اثر تجمعی بر ازدیاد پتاسیم سرم. بلوک کننده‌های رسپتور II. **مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین II (ARB):** [NP] اثر هیپرکالمی دهنده مضاعف **مکمل‌های پتاسیم:** [P] اثر تجمعی بر ازدیاد پتاسیم سرم؛ به خصوص در صورت وجود اختلال عملکرد کلیوی. **دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم:** [P] اثر هیپرکالمی

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		دهنده مضاعف **آنتی‌وایرال‌ها:** [P] آمپرناویر، آتازاناویر، بوسپرویر، داروناویر، دلاویردین، فوسامپرناویر، ایندنیازویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکویناویر، سیمپرویر و تلاپرویر متابولیسم ایلرنون را مهار می‌کنند. **بوسپرویر:** [P] کاهش متابولیسم اپلرنون **کوبی‌سیستات:** [P] کاهش متابولیسم اپلرنون **کونیواپتان:** [P] کاهش متابولیسم اپلرنون **مهارکننده‌های کیناز:** [P] کاهش متابولیسم اپلرنون با سرتینیب، داساتینیب، ایماتینیب، ایدلالیسیب و لاپاتینیب. *گلیکوزیدهای دیژیتال، ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی ضدقارچ‌های آزول و ماکرولیدها را نیز نگاه کنید.*
پروبنسید	تداخل با دفع کلیوی داروهایی که مورد ترشح فعال کلیوی قرار می‌گیرند، به خصوص اسیدهای ضعیف. مهار کونژوگه شدن گلوکورونیدهای سایر داروها.	**کلوفیبرات:** [P] کاهش کونژوگه شدن گلوکورونیدی اسید کلوفیبریک. **متوترکسات:** [P] کاهش دفع کلیوی متوترکسات؛ احتمال مسمومیت با متوترکسات. **پرالاتروکسات:** [P] کاهش دفع کلیوی پرالاتروکسات؛ احتمال سمیت پرالاتروکسات. **پنی‌سیلین:** [P] کاهش دفع کلیوی پنی‌سیلین. **سالیسیلات‌ها:** [P] کاهش اثر اوریکوزوریک پروبنسید (بروز تداخل با دوز روزانه کمتر از ۱/۵ گرم سالیسیلات نامحتمل است).
کینیدین	مهارکننده‌ی CYP2D6. دفع کلیوی دارد. که امکان تغییر برحسب pH ادرار را دارا می‌باشد. سوبسترای CYP3A4. با سایر داروهایی که QT را طولانی می‌کنند، اثر تجمعی دارد.	**استازولامید:** [P] کاهش دفع کلیوی کینیدین به علت افزایش pH ادراری؛ بالارفتن کینیدین سرم. **آمیودارون:** [NP] افزایش سطح کینیدین سرم. اثر تجمعی در طولانی شدن فاصلهٔ QTc **کائولین - پکتین:** [NE] کاهش جذب گوارشی کینیدین. **ریفامپین:** [P] افزایش متابولیسم کینیدین. **تیوریدازین:** [NE] کاهش متابولیسم تیوریدازین. اثر تجمعی در افزایش فاصله QTc. **آنتی‌وایرال‌ها:** [P] آمپرناویر، آتازاناویر، بوسپرویر، داروناویر، دلاویردین، فوسامپرناویر، ایندیناویر، نلفیناویر، ریتوناویر، ساکویناویر، سیمپرویر و تلاپرویر متابولیسم کینیدین را مهار می‌کنند. **بوسپرویر:** [P] کاهش متابولیسم کینیدین **کوبی‌سیستات:** [P] کاهش متابولیسم کینیدین **کونیواپتان:** [P] کاهش متابولیسم کینیدین **مهارکننده‌های کیناز:** [P] کاهش متابولیسم کینیدین با سرتینیب، داساتینیب، ایماتینیب، ایدلالیسیب و لاپاتینیب *ضدانعقادهای خوراکی، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای،*

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		باربیتورات‌ها، ضدقارچ‌های آزول، ماکرولیدها، سایمتیدین، گلیکوزیدهای دیژیتال و فنی توئین را نیز نگاه کنید.
آنتی‌بیوتیک‌های کینولون	مستعد مهارشدن جذب گوارشی. برخی از کینولون‌ها (سیپروفلوکساسین، انوکساسین) CYP1A2 را مهار می‌کنند. سیپروفلوکساسین CYP3A4 را نیز مهار می‌کند.	**کافئین:** [P] سیپروفلوکساسین، انوکساسین و تا حد کمتری نورفلوکساسین، متابولیسم کافئین را مهار می‌کنند. **سوکرالفات:** [HP] کاهش جذب گوارشی سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین و احتمالاً سایر کینولون‌ها. **تئوفیلین:** [P] سیپروفلوکساسین، انوکساسین و به درجات کمتری نورفلوکساسین متابولیسم تئوفیلین را مهار می‌کنند. **فرووا‌تریپتان:** [P] سیپروفلوکساسین، انوکساسین و تا حد کمتری نورفلوکساسین متابولیسم فرووا‌تریپتان را مهار می‌کنند. **روپی‌نیرول:** [P] سیپروفلوکساسین، انوکساسین و تا حد کمتری نورفلوکساسین متابولیسم روپی‌نیرول را مهار می‌کنند. **تیزانیدین:** [P] سیپروفلوکساسین، انوکساسین و تا حد کمتری نورفلوکساسین متابولیسم تیزانیدین را مهار می‌کنند. **زولمی‌تریپتان:** [P] سیپروفلوکساسین، انوکساسین و تا حد کمتری نورفلوکساسین متابولیسم زولمی تریپتان را مهار می-کنند. داروهای کاهنده‌ی اسید ضدانعقادهای خوراکی و آهن را نیز نگاه کنید.
ریفامپین	القای (شدید) آنزیم‌های میکروزومال متابولیزه کنندهٔ کبدی و گلیکوپروتئین P	**کورتیکواستروئیدها:** [P] افزایش متابولیسم کبدی کورتیکواستروئیدها و کاهش اثر آنها. **مگزیلتین:** [NE] افزایش متابولیسم مگزیلتین و کاهش اثر آن. **کاهش دهنده‌های قند سولفونیل اوره:** [P] افزایش متابولیسم کبدی تولبوتامید و احتمالاً سایر سولفونیل اوره‌های متابولیزه شونده در کبد (شامل کلرپروپامید). **تئوفیلین:** [P] افزایش متابولیسم تئوفیلین ضدانعقادهای خوراکی، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و هتروسیکلیک، ضدقارچ‌های آزول، مسدودکننده‌های گیرنده‌های بتا آدرنرژیک، مسدودکننده‌های کانال کلسیم، سیکلوسپورین، گلیکوزیدهای دیژیتال، استروژن‌ها، مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، ضددردهای اوپیوئید، فنی توئین و کینیدین را نیز ببینید.
سالیسیلات‌ها	تداخل با دفع کلیوی داروهایی که ترشح فعال توبولی دارند. دفع کلیوی سالیسیلات‌ها در مقادیر زیاد، وابسته به pH ادرار است. فقط آسپیرین در عملکرد پلاکت‌ها دخالت دارد. مقدار زیاد سالیسیلات-ها فعالیت ذاتی پایین آورندهٔ قند خون دارد.	**مهارکننده‌های کربنیک انهیدراز:** [NE] افزایش غلظت سرمی استازولامید، افزایش سمیت سالیسیلات‌ها به دلیل کاهش pH خون. **کورتیکواستروئیدها:** [P] افزایش دفع سالیسیلات‌ها، احتمال افزایش اثر سمی بر مخاط معده. **هپارین:** [NE] افزایش تمایل به خونریزی با آسپیرین (احتمالاً نه با سایر سالیسیلات‌ها) **متوتروکسات:** [P] کاهش پاکسازی کلیوی متوترکسات؛

جدول ۱-۶۶. تداخلات دارویی مهم

نام دارو یا گروه دارویی	خواص ایجادکننده تداخل دارویی	تداخل‌های ثبت شده بصورت بالینی
		افزایش سمیت متوتروکسات (به ویژه در دوزهای ضدسرطان). **مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs):**[P] افزایش خطر خونریزی به دلیل مهار پلاکت. **سولفین پیرازون:** [HP] کاهش اثر اوریکوزوریک سولفین پیرازون (ایجاد تداخل با مقادیر کمتر از ۱/۵ گرم سالیسیلات به صورت روزانه بعید است). داروهای کاهنده اسید، ضدانعقادهای خوراکی و پروبنسید را نیز نگاه کنید.
مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)	مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) در صورت تجویز همراه با سایر داروهای سروتونرژیک (نظیر MAOIs) باعث پاسخ سروتونین بیش از حد می‌شوند. برخی SSRIs، سیتوکروم‌های P450 مختلفی نظیر CYP2D6، CYP1A2، CYP3A4 و CYP2C19 را مهار می‌کنند.	**تئوفیلین:** [P] کاهش متابولیسم تئوفیلین توسط مهار CYP1A2 ناشی از مصرف فلووکسامین. **کدئین:** [HP] کاهش اثر ضددرد به دلیل مهار متابولیسم کدئین به مورفین توسط فلوکستین و پاروکستین. ضدانعقادهای خوراکی، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و هتروسیکلیک، بلوک کننده‌های بتاآدرنورسپتور، مهارکننده‌های HMG-COA reductase ، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، فنی توئین، کاربامازپین، سیزاپراید، سیالیسیلات، کلشی‌سین، سیکلوسپورین و پیموزاید را نیز ببینید.
تئوفیلین	مستعد القا و مهار متابولیسم کبدی توسط CYP1A2 و CYP3A4.	**بلوک‌کننده‌های آدرنوسپتور بتا:** [NP] کاهش اثر گشادکنندگی برونشی تئوفیلین مخصوصاً توسط بلوک‌کننده‌های بتای غیرانتخابی. **زیلیوتون:** [NP] کاهش متابولیسم تئوفیلین. **دخانیات:** [HP] افزایش متابولیسم تئوفیلین. **تاکرین:** [NP] کاهش متابولیسم تئوفیلین. **تیکلوپیدین:** [NP] کاهش متابولیسم تئوفیلین. باربیتورات‌ها، کاربازماپین، سایمتیدین، لیتیم، فنی توئین، کینولون‌ها، مسدودکننده‌های کانال کلسیم، ماکرولیدها، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، و ریفامپین را نیز نگاه کنید.

HP: کاملاً قابل پیشگویی، یعنی تداخل دارویی تقریباً در همه بیماران و مصرف کننده ترکیب دو داروی تداخل کننده دیده می‌شود.

P: قابل پیشگویی، یعنی تداخل دارویی در بیشتر بیماران دریافت کننده‌ی ترکیب دیده می‌شود.

NP : غیرقابل پیشگویی، یعنی تداخل دارویی فقط در بعضی از بیماران دریافت کننده‌ی ترکیب دارویی دیده می‌شود.

NE: اثبات نشده، یعنی اطلاعات کافی برای حدس یا پیشگویی وجود ندارد.

E: قابل انتظار

سمیت ترکیبی

مصرف ترکیبی دو یا چند دارو، که هر یک واجد اثرات سمی بر روی عضو مشابه است، می‌تواند احتمال آسیب عضوی را افزایش بسیار دهد. به عنوان مثال، مصرف همزمان دو داروی نفروتوکسیک، می‌تواند سبب آسیب کلیوی شود، اگر چه دوز هر یک از داروها به تنهایی ممکن است برای ایجاد سمیت ناکافی بوده باشد. علاوه بر این، بعضی از داروها می‌توانند سمیت عضوی داروی دیگر را افزایش دهند، هر چند داروی افزایش دهنده هیچ اثر سمی ذاتی بر روی عضو مربوطه نداشته باشد.

منابع

Boobis A et al: Drug interactions. Drug Metab Rev 2009;41:486.

DeGorter MK et al: Drug transporters in drug efficacy and toxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2012;52:249.

DuBuske LM: The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. Drug Saf 2005;28:789.

Hansten PD, Horn JR: *The Top 100 Drug Interactions. A Guide to Patient Management.* H&H Publications, 2016, www.hanstenandhorn.com.

Hillgren KM et al: Emerging transporters of clinical importance: An update from the international transporter consortium. Clin Pharmacol Ther 2013;94:52.

Horn JR et al: Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. Ann Pharmacother 2007;41:674.

Hukkanen J: Induction of cytochrome P450 enzymes: A view on human in vivo findings. Expert Rev Clin Pharmacol 2012;5:569.

Juurlink DN et al: Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 2003;289:1652.

Leucuta SE, Vlase L: Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. Curr Clin Pharmacol 2006;1:5.

Meng Q, Lin K: Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and prescribed drugs: Focus on drug metabolic enzymes and transporters. Curr Drug Metab 2014;15:791.

Pelkonen O et al: Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: Current status. Arch Toxicol 2008;82:667.

Roberts JA, et al: The clinical relevance of plasma protein binding changes. Clin Pharmacokinet 2013;52:1.

Thelen K, Dressman JB: Cytochrome P540-mediated metabolism in the human gut wall. J Pharm Pharmacol 2009;61:541.

Zakeri-Milani P, Valzadeh H: Intestinal transporters: Enhanced absorption through P-glycoprotein-related drug interactions. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2014;10:859.

ضمیمه : واکسن‌ها، ایمونوگلوبولین‌ها، و سایر فرآورده‌های بیولوژیک پیچیده

Harry W. Lampiris, MD, Daniel S. Maddix, PharmD

واکسن‌ها و فرآورده‌های بیولوژیک مربوطه، گروه مهمی از داروها را تشکیل می‌دهند که شاخه‌های علوم میکروب‌شناسی، بیماری‌های عفونی، ایمنی‌شناسی، و ایمونوفارماکولوژی را به هم مرتبط می‌نمایند. در اینجا فهرستی از مهمترین محصولات ارایه شده است. خوانندگانی که نیاز به اطلاعات کامل‌تر دارند، به منابع ذکر شده در انتهای این ضمیمه ارجاع داده می‌شوند.

ایمن‌سازی فعال

ایمن‌سازی فعال عبارت است از واردکردن آنتی‌ژن‌هایی به میزبان برای القای تشکیل آنتی‌بادی‌ها و ایمنی سلولی، ایمن‌سازی برای مصون کردن در برابر بسیاری عوامل عفونی انجام می‌شود و ممکن است از مواد غیرفعال شده (کشته شده) یا عوامل زنده ضعیف شده، استفاده نماید (جدول ۱-A). ویژگی‌های ماده ایمنی‌زای مطلوب عبارتند از: پیشگیری کامل از بیماری، پیشگیری از حالت ناقل، ایجاد ایمنی طولانی مدت با حداقل تعداد موارد ایمن‌سازی، عدم وجود سمیت، و مناسب بودن جهت ایمن‌سازی عمومی (یعنی به کاربردن آن ارزان و آسان باشد). ایمن‌سازی فعال به طور کلی نسبت به ایمن‌سازی غیرفعال ارجح می‌باشد، در اغلب موارد به این دلیل که سطوح بالاتری از آنتی‌بادی برای دوره‌های طولانی‌تری حفظ می‌شوند و به دفعات ایمن‌سازی کمتری نیاز خواهد بود؛ در برخی موارد نیز به این دلیل که، ایمنی سلولی هم بطور همزمان ایجاد می‌گردد. با این حال، ایمن‌سازی فعال نیاز به زمان دارد و لذا عموماً در هنگام مواجهه با یک تماس اختصاصی، غیرفعال است (به عنوان مثال در تماس تزریقی با هپاتیت B، IgG هپاتیت B [آنتی‌بادی‌های غیرفعال] و ایمن‌سازی فعال توأماً به کار می‌روند تا از ایجاد بیماری پیشگیری کنند).

توصیه‌های فعلی جهت ایمن‌سازی فعال کودکان در جدول ۲-A ذکر گردیده است.

ایمن‌سازی غیرفعال

ایمن‌سازی غیرفعال به مفهوم انتقال ایمنی به یک میزبان با استفاده از فرآورده‌های ایمونولوژیک از پیش ساخته شده، می‌باشد. از نقطه نظر کاربردی، فقط ایمونوگلوبولین‌ها جهت ایمن‌سازی غیرفعال مورد استفاده قرار گرفته‌اند، زیرا مصرف غیرفعال سلول‌های ایمنی، از لحاظ فنی دشوار بوده و موجب واکنش‌های پیوند علیه میزبان می‌شود. فرآورده‌های دستگاه ایمنی سلولی (مانند اینترفرون‌ها) نیز در درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌های هماتولوژیک و عفونی به کار رفته‌اند (فصل ۵۵).

ایمن‌سازی غیرفعال با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها را می‌توان توسط ایمونوگلوبولین‌های حیوانی یا انسانی با درجات مختلف خلوص به انجام رسانید. این مواد ممکن است حاوی عیار بالایی از آنتی‌بادی متوجه یک آنتی‌ژن خاص باشد، یا همان طور که در مورد ایمونوگلوبولین جمع‌آوری شده (pooled) صادق است، ممکن است حاویِ آنتی‌بادی‌هایی باشد که در اکثر افراد جمعیت یافت می‌شوند. ایمن‌سازی غیرفعال در موارد ذیل مفید می‌باشد: (۱) جهت اشخاصی که قادر به تولید آنتی‌بادی نیستند (مثلاً آگاماگلوبولینمی مادرزادی)، (۲)جهت پیشگیری از بیماری وقتی که زمان اجازه ایمن‌سازی فعال را نمی‌دهد (مثلاً پس از مواجهه با عامل بیماری)، (۳) جهت درمان برخی بیماری‌ها که به طور معمول توسط ایمن‌سازی پیشگیری می‌شوند (مثلاً کزاز)، و (۴) جهت درمان حالاتی که ایمن‌سازی فعال جهت آنها موجود نبوده و یا غیرعملی می‌باشد (مثلاً گزیدگی توسط مار).

عوارض ناشی از مصرف ایمونوگلوبولین‌های *انسانی* نادر می‌باشد. تزریقات ممکن است درد متوسطی داشته و به ندرت، آبسه استریل در محل تزریق ایجاد گردد. افت موقت فشارخون و خارش، گاه با تجویز ایمونوگلوبولین‌های داخل وریدی (IVIG) روی می‌دهد، ولی معمولاً خفیف است. افراد دچار حالات خاص نقص ایمونوگلوبولین (نقصان IgA، غیره) گاهی اوقات ممکن است دچار واکنش‌های حساسیت در برابر ایمونوگلوبولین شوند که درمان را محدود می‌کند. ایمونوگلوبولین معمولی حاوی توده‌هایی از IgG می‌باشد و در صورت مصرف داخل وریدی، موجب واکنش‌های شدید خواهد شد. اما گاهی آنتی‌بادی‌های مورد استفاده برای ایمن‌سازی غیرفعال، از *سرم جانوران* به دست می‌آید که در این موارد، واکنش‌های حساسیتی از آنافیلاکسی تا بیماری سرم ممکن است روی دهد. ایمونوگلوبولین‌های بسیار تخلیص گردیده،

جدول ۱-A. موادی که به طور گسترده در ایالات متحده برای ایمن‌سازی فعال به کار می‌روند.[1]

واکسن	نوع دارو	روش تجویز	ایمن‌سازی اولیه	یادآور[2]	اندیکاسیون‌ها
دیفتری - کزاز - سیاه سرفه بدون سلول (DTaP)	توکسوئیدها و اجزای باکتریایی غیرفعال	داخل عضلانی	جدول ۲-A را ببینید.	هیچ	برای تمامی اطفال
هموفیلوس آنفلوانزای نوع b کونژوگه (Hib)	پلی‌ساکارید باکتریایی کونژوگه به پروتئین	داخل عضلانی	یک دوز (جدول ۲-A را برای برنامه‌ی اطفال ببینید).	توصیه نمی‌شود.	۱.برای تمامی اطفال ۲.افراد بدون طحال و سایر موارد در خطر
هپاتیت A	ویروس غیرفعال شده	داخل عضلانی	یک دوز (حداقل ۴-۲ هفته پیش از مسافرت به مناطق بومی تجویز کنید). (جدول ۲-A را برای برنامه‌ی اطفال ببینید).	۱۲-۶ ماه بعد از دوز اولیه برای ایمنی درازمدت	۱.مسافرین به مناطق بومی هپاتیت A ۲.مردان همجنس‌باز ۳. معتادین تزریقی یا غیرتزریقی ۴. بیماری مزمن کبد و اختلالات فاکتورهای انعقاد ۵. افراد با خطر شغلی تماس با عفونت ۶. ساکنین یا کسانی که قصد اقامت در مناطق بومی دارند. ۷. تماس خانگی یا جنسی با بیمار مبتلا به هپاتیت A حاد (با گاماگلوبولین اضافی در برخی بیماران) ۹. افراد غیرواکسینه که انتظار تماس نزدیک با مهاجران به آمریکا در ۶۰ روز اول مهاجرتشان را دارند و مهاجرانی که به مناطق با بومیت بالا و یا متوسط مهاجرت کرده‌اند.
هپاتیت B	آنتی‌ژن ویروسی غیرفعال، نوترکیب	داخل عضلانی (تزریق زیرجلدی در افراد مبتلا به اختلالات خونریزی دهنده)	سه دوز در صفر، ۱ و ۶ ماه (جدول ۲-A را برای برنامه‌ی اطفال ببینید).	به طور معمول توصیه نمی‌شود.	۱.برای تمامی شیرخواران ۲. نوجوانان، جوانان، و بزرگسالان جوان ۳. افراد در معرض خطر محیطی یا شغلی یا دارای سبک زندگی پرخطر

جدول ۱-۸. موادی که به طور گسترده در ایالات متحده برای ایمن‌سازی فعال به کار می‌روند.[1]

واکسن	نوع دارو	روش تجویز	ایمن‌سازی اولیه	یادآور[2]	اندیکاسیون‌ها
					۴. دیابتی‌های دارای سن کمتر از ۶۰ سال ۵. مبتلایان به ESRD، HIV یا بیماری مزمن کبدی ۶. پیشگیری پس از تماس ۷. تماس خانگی یا جنسی با بیمار مبتلا به هپاتیت حاد یا مزمن B
واکسن ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)[4]	ذرات شبه ویروسی پروتئین اصلی کپسید	داخل عضلانی	سه دوز در هفته‌های صفر، ۸-۴ و ۲۴.	هیچ	۱.HPV2، HPV4 یا HPV9 برای زنان سنین ۹ تا ۲۶ سال؛ HPV4 یا HPV9 برای مردان سنین ۹ تا ۲۱ سال. ۲. مردان هم‌جنس‌گرا تا سن ۲۶ سالگی ۳. افراد دچار نقص ایمنی تا سن ۲۶ سالگی
آنفولانزا، غیرفعال شده	اجزای ویروسی، یا ویروس غیرفعال شده	داخل عضلانی؛ برای بزرگسالان ۱۸ تا ۶۴ ساله واکسن داخل جلدی موجود است. یک فرمولاسیون با دوز بالا گزینه‌ای برای افراد سنین ۶۵ سال و بالاتر است.	یک دوز (اطفال <۹ سال که واکنس آنفولانزا را برای اولین بار دریافت می‌کنند، باید به فاصله‌ی حداقل ۴ هفته دو دوز بگیرند).	هرساله با همین واکسن	۱.بزرگسالان> ۱۸سال ۲. تمام اطفال بین ۶ ماه تا ۱۸ ساله.
آنفولانزا، زنده‌ی ضعیف شده	ویروس زنده	داخل بینی	دوز جداگانه در هر سوراخ بینی. کودکان بین ۵ تا ۸ سال که واکسن آنفولانزا را برای اولین بار دریافت می‌کنند، باید دو دوز جداگانه به فاصله‌ی ۶ تا ۱۰	هر ساله با همین واکسن	افراد سالم بین ۱۹ تا ۴۹ سال که تمایل به محافظت علیه آنفولانزا دارند. در اطفال سالم بین ۲ تا ۱۸ سال می‌تواند جایگزین واکسن آنفولانزای غیرفعال شود. به جز در موارد زیر: ۱) مبتلا به آسم باشد، ۲) اطفال بین ۲-۴ سال که در سال گذشته ویز داشته‌اند.

جدول ۱-۸. موادی که به طور گسترده در ایالات متحده برای ایمن‌سازی فعال به کار می‌روند.[۱]

واکسن	نوع دارو	روش تجویز	ایمن‌سازی اولیه	یادآور[۲]	اندیکاسیون‌ها
			هفته بگیرند.		
سرخک - سرخجه اوریون (MMR)	ویروس زنده	زیرجلدی	جدول ۲-A	هیچ	۱.برای تمام اطفال ۲. بزرگسالانی که بعد از سال ۱۹۵۶ به دنیا آمده‌اند.
واکسن مننگوکوک کونژوگه	پلی ساکاریدهای باکتریایی کونژگه شده با توکسویید دیفتری	داخل عضلانی	یک دوز	در صورت ادامه‌ی خطر بالای تماس، هر ۵ سال	۱.تمام جوانان ۲. روش ارجح در مقایسه با واکسن پلی‌ساکارید در افراد ۵۵-۱۱ سال (سایر اندیکاسیون‌ها را در واکسن پلی‌ساکاریدی مننگوکوک ببینید) ۳. دانشجویان سال اول دانشگاه که سن <۲۲ سال دارند و در خوابگاه زندگی می‌کنند. ۴. سربازان جدید ۵. افراد فاقد طحال یا دچار نقص کمپلمان (دو دوز) ۶. میکروبیولوژیست‌هایی که به طور روتین در مواجهه با سویه‌های نیسریا مننژیتیدیس هستند. ۷. مردان هم‌جنس‌گرای HIV مثبت
واکسن مننگوکوک پلی ساکاریدی	پلی ساکاریدهای باکتریایی سروتیپ A/C/Y/W-135	زیرجلدی	یک دوز	در صورت ادمه‌ی خطر بالای تماس، هر ۵ سال	۱.مسافرین بالغ بالای ۵۵ سال به مناطق هیپراندمیک یا اپیدمیک بیماری مننگوکوک
واکسن کونژگه پنوموکوک	پلی ساکاریدهای باکتریایی کونژوگه شده به پروتئین	داخل عضلانی یا زیرجلدی	جدول ۲-A	هیچ	۱.برای تمامی کودکان ۲. بزرگسالان دارای وضعیت‌های نقص ایمنی، بدون طحال، نشت مایع مغزی نخاعی، یا ایمپلنت حلزون گوش ۳. افراد با سن ۶۵ سال یا بیشتر که قبلاً واکسینه

جدول ۱-۸. موادی که به طور گسترده در ایالات متحده برای ایمن‌سازی فعال به کار می‌روند.[1]

واکسن	نوع دارو	روش تجویز	ایمن‌سازی اولیه	یادآور[4]	اندیکاسیون‌ها
					نشده‌اند.
واکسن پلی ساکاریدی پنوموکوک	پلی ساکاریدهای باکتریایی از ۲۳ سروتیپ مختلف	داخل عضلانی یا زیرجلدی	یک دوز	پس از ۵ سال در بیمار در معرض خطر بالا تکرار کنید.	۱.بزرگسالان با سن ۶۵ سال یا بیشتر. ۲. افراد در معرض خطر بالای بیماری پنوموکوکی یا عوارض آن.
واکسن فلج اطفال غیرفعال (IPV)	ویروس‌های غیرفعال شدهٔ هر سه سروتیپ	زیرجلدی	بزرگسالان: دو دوز با فاصله ۴ تا ۸ هفته و یک دوز سوم ۶ تا ۱۲ ماه پس از دوز دوم؛ اطفال: جدول ۲-A را ببینید.	در بزرگسالان در معرض خطر بالا، یک دوز یادآور	۱.برای تمامی اطفال ۲. بزرگسالان غیرواکسینه در معرض خطر بالای شغلی یا مسافرت به مناطق بومی
هاری	ویروس غیرفعال شده	داخل عضلانی	**پیش از تماس:** سه دوز در روزهای صفر، ۷ و ۱۲ یا ۲۸. **پس از تماس:** چهار دوز در روزهای صفر، ۳، ۷ و ۱۴. افراد دچار سرکوب سیستم ایمنی دوز پنجم را در روز ۲۸ دریافت کنند.	آزمون سرولوژیک هر ۶ ماه تا ۲ سال در افراد در معرض خطر بالا.	**پیشگیری پیش از تماس:** پیشگیری در افراد در معرض خطر برای تماس با ویروس هاری **پیشگیری پس از تماس** (همراه با ایمونوگلوبولین هاری در کسانی که قبلاً واکسینه نشده‌اند، تجویز شود).
روتاویروس	ویروس زنده	خوراکی	جدول ۲-A	هیچ	برای تمام شیرخواران
کزاز - دیفتری (Td یا DT)[5]	توکسوئیدها	داخل عضلانی	دو دوز با فاصله ۴ تا ۸ هفته و یک دوز سوم ۶ تا ۱۲ ماه پس از دوز دوم	هر ۱۰ سال	۱.تمامی بزرگسالان ۲. پیشگیری پس از تماس، اگر بیش از ۵ سال از آخرین دوز گذشته باشد.
کزاز - دیفتری - سیاه سرفه (Tdap)	توکسوییدها و اجزای غیرفعال شده باکتری	داخل عضلانی	یک دوز Tdap را جایگزین Td در تمام بزرگسالان کنید.	هیچ	برای بزرگسالان؛ زنان حامله باید با هر حاملگی یک دوز دریافت کنند (بهترین زمان در هفته‌های ۲۷-۳۶).
تیفوئید، Ty21a خوراکی	باکتری‌های زنده	خوراکی	چهار دوز به صورت یک روز در میان	چهار دوز هر ۵ سال	خطر تماس با تب تیفوئید
تیفوئید، پلی	پلی ساکارید	داخل عضلانی	یک دوز	هر ۲ سال	خطر تماس با تب تیفوئید

جدول ۱-A. موادی که به طور گسترده در ایالات متحده برای ایمن‌سازی فعال به کار می‌روند.[۱]

واکسن	نوع دارو	روش تجویز	ایمن‌سازی اولیه	یادآور[۲]	اندیکاسیون‌ها
ساکارید کپسولی Vi	باکتریایی				
واریسلا	ویروس زنده	زیرجلدی	دو دوز با فاصله ۴ تا ۸ هفته در افراد پس از ۱۳ سالگی (جدول ۲-A را برای برنامه‌ی اطفال ببینید)	ناشناخته	۱.برای تمامی اطفال ۲. افراد پس از ۱۳ سالگی بدون سابقه ابتلا به عفونت واریسلا یا ایمن سازی علیه آن ۳. پیشگیری پس از تماس در افراد مستعد ابتلا
تب زرد	ویروس زنده	زیرجلدی	یک دوز ۱۰ سال تا ۱۰ روز پیش از مسافرت	هر ۱۰ سال	۱.کارکنان آزمایشگاه که ممکن است در معرض ویروس تب زرد قرار گیرند. ۲. مسافرین به مناطقی که تب زرد در آنها اتفاق می‌افتد.
زونا	ویروس زنده	زیرجلدی	یک دوز	هیچ	تمام بزرگسالان ۶۰ سال یا بالاتر

۱.دوز هر فرآورده خاص؛ شامل تغییرات برحسب سن از بروشور داخل بسته‌بندی به دست می‌آید.
۲. یک دوز مگر این که اندیکاسیون دیگری داشته باشد.
۳. سه نوع واکسن کونژوگه Hib در دسترس می‌باشند: (۱) واکسن الیگوساکاریدی کونژوگه Hib (Hb0C)، (۲) کونژوگه توکسید پلی‌ریبوزیل ریبیتول فسفات - تتانوس (PRP-T)، و (۳) واکسن کونژوگه هموفیلوس آنفلوانزای نوع b (کونژوگه پروتئین مننگوکوک) (PRP-OMP).
۴. سه واکسن HPV برای مصرف در دسترس می‌باشند: واکسن چهارظرفیتی (HPV4) و (۲) واکسن ۹ ظرفیتی (HPV9) برای پیشگیری از سرطان‌های سرویکس، واژن، وولو (در زنان) و زگیل‌های تناسلی (در مردان و زنان)، و (۳) واکسن دوظرفیتی (HPV2) برای پیشگیری از سرطان سرویکس در زنان.
۵. Td= توکسوئیدهای کزاز و دیفتری جهت استفاده در افراد ۷ ساله یا بالاتر (حاوی توکسوئید دیفتری کمتری نسبت به DPT و DT می‌باشد).
DT= توکسوئیدهای کزاز و دیفتری جهت استفاده در افراد کمتر از ۷ سال (حاوی مقادیر توکسوئید دیفتری مشابه با DPT).

جدول ۲-۸. برنامه ایمن‌سازی روتین توصیه شده برای اطفال.

سن	ایمن‌سازی	توضیحات
بدو تولد تا ۲ ماهگی	واکسن هپاتیت B (HBV)	**شیرخواران متولد از مادران سرونگاتیو:** تجویز باید قبل از ترخیص از بیمارستان آغاز شود، و دوز دوم حداقل ۴ هفته پس از دوز نخست باید تجویز شود. **شیرخواران متولد از مادران سروپوزیتیو:** باید اولین دوز را ظرف ۱۲ ساعت پس از تولد (به همراه ایمونوگلوبولین هپاتیت B)، دوز دوم را در سن ۲-۱ ماهگی و دوز سوم را در ۱۸-۶ ماهگی دریافت نمایند.
۲ ماهگی	توکسوئیدهای دیفتری و کزاز و واکسن بدون سلول سیاه‌سرفه (DTaP) واکسن فلج اطفال غیرفعال شده (IPV) هموفیلوس آنفلوانزای نوع b کونژوگه (Hib)[۱] واکسن کونژوگه پنوموکوک (PCV)، واکسن روتاویروس[۲] (RV)	
۱ تا ۲ ماهگی	واکسن هپاتیت B	دوز دوم باید به فاصله حداقل ۴ هفته پس از دوز اول تجویز شود.
۴ ماهگی	DTap، Hib[۱]، IPV، PCV، RV[۲]	
۶ ماهگی	DTap، Hib[۱]، PCV، RV[۲]	دوز سوم RV در صورتی مورد نیاز است که از RV-5 در یکی یا هر دوی واکسن‌های قبلی استفاده شده باشد.
۶ تا ۱۸ ماهگی	HBV، IPV، آنفلوانزا	دوز سوم HBV باید حداقل ۱۶ هفته پس از دوز نخست و حداقل ۸ هفته پس از دوز دوم داده شود (اما نه پیش از ۲۴ هفتگی)، واکسن آنفلوآنزا باید هر سال به کودکان ۶ ماه تا ۱۸ سال تجویز شود. واکسن آنفلوآنزا زنده تا ۲ سالگی منع مصرف دارد.
۱۲ تا ۱۵ ماهگی	واکسن سرخک - اوریون - سرخجه (MMR)، Hib[۱]، PCV، واکسن آبله مرغان	دوز اول MMR را می‌توان ۶ تا ۱۱ ماه قبل از خروج از ایالات متحده جهت مسافرت‌های بین‌المللی تزریق کرد. این شیرخواران باید دو دوز مکمل دیگر را در فاصله‌های معمول دریافت کنند. اطفال ≥۱۲ماه باید دوز دوم را حداقل ۴ هفته بعد از دوز نخست، قبل از خروج از ایالات متحده جهت مسافرت‌های بین‌المللی دریافت کنند.
۱۵ تا ۱۸ ماهگی	DTaP	DTaP را می‌توان در ۱۲ ماهگی تجویز نمود، در صورتی که حداقل ۶ ماه از دوز سوم گذشته باشد.
۱۲ تا ۲۳ ماهگی	واکسن هپاتیت A	دو دوز به فاصله ۶ ماه یا بیشتر
۴ تا ۶ سالگی	IPV، DTaP، MMR، واکسن آبله مرغان	دوز دوم MMR باید به صورت معمول در ۴ تا ۶ سالگی تجویز شود، اما می‌توان آن را در هر مراجعه‌ای پس از گذشت حداقل ۴ هفته از دوز نخست تجویز کرد.
۱۱ تا ۱۲ سالگی	واکسن کزاز، دیفتری، سیاه سرفه (Tdap)، واکسن HPV[۳]، واکسن کونژوگه مننگوکوکی (MCV)	سه دوز HPV باید در ماه‌های ۰، ۲-۱ و ۶ به افراد مؤنث تزریق شود (می‌توان از ۹ سالگی شروع کرد). HPV4 یا HPV9 را می‌توان به افراد مذکر سنین ۱۸-۹ سال جهت کاهش احتمال خطر ابتلا به زگیل‌های تناسلی تجویز کرد. تزریق یک دوز از Tdap در جوانان باردار طی هر بارداری در هفته‌های ۲۷-۳۶ باید صورت گیرد. دوز یادآور MCV باید در ۱۶ سالگی تزریق شود.

۱) سه واکسن کونژوگه Hib جهت استفاده موجود هستند: (۱) واکسن کونژوگه اولیگوساکاریدی Hib (HbOC)، (۲) کونژوگه پلی‌ریبوزیل ریبیتول فسفات - توکسوئید کزاز (PRP-T)، و (۳) واکسن کونژوگه هموفیلوس آنفلوانزای نوع b (کونژوگه پروتئین مننگوکوکی) (PRP-OMP). کودکانی که با PRP-OMP در سن ۲ و ۴ ماهگی واکسینه شده‌اند نیازی به دوز ۶ ماهگی ندارند. PRP-T باید تنها جهت دوز یادآور در کودکان ۱۵-۱۲ ماهه استفاده شود.

۲) دو واکسن RV جهت استفاده موجود هستند: ۱) RV-1 (روتاریکس)، واکسن تک‌ظرفیتی زنده و خوراکی روتاویروس انسانی جهت استفاده در سری ۲ دوزی تأیید شده است و ۲) RV-5 (روتاتک)، واکسن پنج ظرفیتی زنده و خوراکی روتاویروس انسانی - گاوی جهت استفاده در سری سه دوزی تأیید شده است.

۳) سه واکسن HPV جهت استفاده موجود هستند: (۱) واکسن چهارظرفیتی (HPV4) و (۲) واکسن ۹ ظرفیتی (HPV9) جهت پیشگیری از سرطان‌های سرویکس، واژن، وولو (در زنان) و زگیل‌های تناسلی (در مردان و زنان)، و (۳) واکسن دوظرفیتی (HPV2) جهت پیشگیری از سرطان‌های سرویکس در زنان.

جدول ۳-A. مواد موجود برای ایمن‌سازی غیرفعال[1]

اندیکاسیون	فراورده	دوز	توضیحات
گزش عنکبوت بیوه سیاه	ضدزهر (Latrodectus, mactans) اسبی	یک ویال (۶۰۰۰ واحد) IV یا IM. بعضی بیماران نیازمند تکرار دوز هستند.	برای افراد مبتلا به بیماری قلبی - عروقی ناشی از فشارخون بالا یا با سن کمتر از ۱۶ سال یا بیش از ۶۰ سال
پیوند مغز استخوان	ایمونوگلوبولین (داخل وریدی [IV])[2]	IV ۵۰۰ mg/kg در روزهای هفتم و دوم پیش از پیوند و سپس یک بار در هفته تا روز نودم بعد از پیوند	پیشگیری در بزرگسالانی که پیوند مغز استخوان می‌گیرند تا خطر عفونت، پنومونی بینابینی و بیماری حاد پیوند علیه میزبان کاهش یابد.
بوتولیسم	ضدسم بوتولیسم، اسبی، هفت ظرفیتی، انواع A-G	با CDC[3] مشورت کنید.	درمان و بوتولیسم علامت‌دار قابل تهیه از CDC[3]. میزان بروز واکنش‌های سرم، کمتر از ۱٪
	ایمونوگلوبولین بوتولیسم (وریدی)	۷۵mg/kg وریدی	جهت درمان بیماران زیر یک سال مبتلا به بوتولیسم ناشی از توکسین نوع A یا B
لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL)	ایمونوگلوبولین (داخل وریدی)[2]	IV۴۰۰mg/kg هر ۴-۳ هفته. در صورت بروز عفونت باکتریایی، دوز باید افزایش داده شود.	بیماران CLL دچار هیپوگاماگلوبولینمی و سابقه حداقل یک مورد عفونت باکتریایی خطرناک
سیتومگالوویروس (CMV)	ایمونوگلوبولین سیتومگالوویروس (داخل وریدی)	براساس توصیه سازنده	پیشگیری از عفونت CMV در دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان، کلیه، کبد، ریه و قلب ولوزالمعده.
دیفتری	ضدسم دیفتری، اسبی	۱۰۰۰۰-۲۰۰۰۰ واحد IV یا IM بستگی به وخامت و طول بیماری	درمان زوردس دیفتری تنفسی. قابل تهیه از CDC[3]. واکنش‌های آنافیلاکتیک در بیشتر یا مساوی ۷٪ بزرگسالان و واکنش‌های سرم در بیشتر یا مساوی ۱۰-۵٪ بزرگسالان
هپاتیت A	ایمونوگلوبولین (داخل عضلانی)	**پیشگیری پیش از تماس:** IM ۰/۰۲ml/kg برای موارد خطر پیش‌بینی شده بیشتر[1] یا مساوی ۳ ماه، ۰/۰۶ml/kg برای موارد خطر پیش‌بینی شده در بیش از ۳ ماه، تکرار هر ۶-۴ ماه برای مواجهه‌ی ادامه‌دار. **پس از تماس:** ۰/۰۲ml/kg IM در اسرع وقت پس از تماس تا ۲ هفته	پیشگیری از هپاتیت A قبل و پس از تماس. در دسترس بودن واکسن هپاتیت A موجب کاهش نیاز به پیشگیری قبل از تماس شده است. بیماران ۴۰< سال باید علاوه بر ایمونوگلوبولین، واکسن هپاتیت A را جهت پیشگیری پس از تماس دریافت کنند.
هپاتیت B	ایمونوگلوبولین هپاتیت B (HBIG)	IM ۰/۰۶mg/kg در اسرع وقت پس از تماس تا ۱ هفته برای تماس جلدی و تا ۲ هفته برای تماس جنسی. ۰/۵ میلی‌لیتر IM در عرض ۱۲ ساعت پس از تولد از مادر آلوده	پیشگیری پس از تماس در افراد غیرایمن به دنبال تماس جلدی، مخاطی، جنسی یا زایمانی. واکسن هپاتیت B نیز باید تجویز شود.

۱. احتمالاً «کمتر» صحیح است. مترجم.

جدول ۳–۸. مواد موجود برای ایمن‌سازی غیرفعال[1]

اندیکاسیون	فراورده	دوز	توضیحات
اطفال آلوده به HIV	ایمونوگلوبولین (داخل وریدی [IV])[2]	۴۰۰mg/kg IV هر ۲۸ روز	اطفال آلوده به HIV دچار عفونت‌های باکتریایی عودکننده و خطرناک یا هیپوگاماگلوبولینمی
بیماری کاوازاکی	ایمونوگلوبولین (داخل وریدی)[2]	۴۰۰mg/kg IV برای ۴ روز متوالی در عرض ۴ روز پس از آغاز بیماری. تک دوز 2g/kg IV در عرض ۱۰ ساعت نیز مؤثر است.	در پیشگیری از آنوریسم‌های کرونر مؤثر است. برای بیمارانی به کار می‌رود که واجد معیارهای قطعی بیماری کاوازاکی باشند.
سرخک	ایمونوگلوبولین (داخل عضلانی)	**میزبان با ایمنی سالم** IM ۰/۲۵mg/kg، **میزبان دچار ضعف ایمنی**: ml/kg IM ۰/۵ (حداکثر ۱۵ میلی‌لیتر برای تمامی بیماران)	پیشگیری پس از تماس (در عرض ۶ روز پس از تماس) در افراد غیرایمن در تماس با مبتلایان حاد
پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک (ITP)	ایمونوگلوبولین (داخل وریدی)[2]	با سازنده درباره فرآورده اختصاصی مورد استفاده مشورت کنید.	پاسخ در اطفال مبتلا به ITP بارزتر از بزرگسالان خواهد بود. کورتیکواستروئیدها درمان انتخابی در بزرگسالان هستند (به جز ITP شدید در بیمار باردار)
اختلالات نقص ایمنی اولیه	ایمونوگلوبولین (داخل وریدی)[2]	با سازنده درباره فراورده اختصاصی مورد استفاده، مشورت کنید.	اختلالات نقص ایمنی اولیه، از جمله کمبودهای اختصاصی آنتی‌بادی (نظیر آگاماگلوبولینمی وابسته به X) و کمبودهای مختلط (نظیر کمبودهای ترکیبی شدید [SCID])
هاری	ایمونوگلوبولین هاری	۲۰IU/kg. دوز تام باید در اطراف زخم تجویز شده و حجم باقیمانده به صورت IM در یک منطقه آناتومیک دور از تجویز اولیه.	پیشگیری از هاری پس از تماس در افرادی که از قبل توسط واکسن هاری ایمن نشده‌اند. باید همزمان با واکسن هاری تجویز شود.
ویروس سن‌سیشیال تنفسی (RSV)	پالیویزوماب	۱۵mg/kg IM یک بار پیش از آغاز فصل RSV و ماهی یک بار تا پایان فصل.	برای شیرخواران و اطفال قبل از ۲۴ ماهگی و مبتلا به بیماری مزمن ریوی، یا سابقه زودرس بودن (هفته ۳۵ بارداری یا کمتر) یا بیماری مادرزادی قلب که از لحاظ همودینامیک پایدار نباشند.
سرخجه	ایمونوگلوبولین (داخل عضلانی)	IM ۰/۵۵ml/kg	زنان باردار غیرایمن در معرض سرخجه که قصد سقط درمانی ندارند. تجویز ایمونوگلوبولین موجب پیشگیری از سرخجه در جنین مادر تماس پیدا کرده با ویروس نخواهد شد.
نیش عقرب (Centruroides)	ایمنی عقرب F(AB)2	۳ ویال IV در طی ۱۰ دقیقه	در حداقل زمان ممکن پس از نیش عقرب
گزش مار (مار مرجانی)	ضدزهر Micrurus fulvius)، اسبی)	حداقل ۵-۳ ویال (۵۰-۳۰ میلی‌لیتر) IV در ابتدا در عرض ۴ ساعت پس از گزش، دوزهای بیشتر ممکن است لازم باشد.	زهرمار مرجانی شرقی و تگزاسی را خنثی می‌کند. بیماری سرم در تقریباً تمامی بیماران دریافت کننده بیش از ۷ ویال روی خواهد داد.

جدول ۳-A. مواد موجود برای ایمن‌سازی غیرفعال[1]

اندیکاسیون	فراورده	دوز	توضیحات
گزش مار (مار زنگی)	ضدزهر (Crotalidae) چندظرفیتی، Fab ایمونوگلوبولین، گوسفندی	دوز اولیه ۶-۴ ویال به صورت وریدی ظرف یک ساعت انفوزیون شود. در صورت عدم کنترل اولیه، این دوز تکرار شود. پس از کنترل اولیه، دو ویال باید هر ۶ ساعت تا حداکثر ۳ دوز انفوزیون شود.	جهت درمان موارد خفیف تا متوسط مسمومیت با زهر مار Crotalid آمریکای شمالی
کزاز	ایمونوگلوبولین کزاز	**پیشگیری پس از تماس:** ۲۵۰ واحد IM، برای زخم‌های شدید یا هنگامی که تجویز به تأخیر افتد، ۵۰۰ واحد **درمان:** ۶۰۰۰-۳۰۰۰ واحد IM.	درمان کزاز و پیشگیری پس از تماس زخم غیرتمیز و غیرجزیی در افرادی که به طور کامل ایمن نشده باشند (کمتر از دو دوز توکسوئید کزاز یا کمتر از سه دوز اگر بیش از ۲۴ ساعت از ایجاد زخم گذشته باشد).
واکسینیا	ایمونوگلوبولین واکسینیا	با CDC مشورت کنید.[3]	درمان واکنش‌های شدید به واکسیناسیون واکسینیا، از جمله اگزما واکسیناتوم، واکسینیانکروزوم و واکسینیای چشمی. از CDC تهیه نمایید.[3]
آبله مرغان	ایمونوگلوبولین واریسلا - زوستر	وزن (کیلوگرم) دوز (واحد) ≤ ۲ ۶۲/۵IM ۱۰-۲/۱ ۱۲۵IM ۲۰-۱۰/۱ ۲۵۰IM ۳۰-۲۰/۱ ۳۷۵IM ۴۰-۳۰/۱ ۵۰۰IM >۴۰ ۶۲۵IM	**پیشگیری پس از تماس** (ترجیحاً در عرض ۴۸ ساعت اما نه بعد از ۹۶ ساعت) در افراد دچار ضعف ایمنی حساس، زنان باردار گزینش شده، و نوزادان در معرض قرار گرفته در حوالی زایمان

۱) ایمونوتراپی غیرفعال یا ایمونوپروفیلاکسی همیشه باید به محض امکان پس از مواجهه تجویز گردد. قبل از تجویز سرم‌های حیوانی، از بیماران باید راجع به حساسیت بیش از حد سؤال شود و راجع به آن تست شوند.

۲) جهت آنالیز سایر استفاده‌های ایمونوگلوبولین‌های داخل وریدی (IVIg) به منابع زیر مراجعه کنید:

Ratko TA etal: توصیه‌هایی جهت استفاده‌ی off-label از IVIg ۱۸۶۵:۲۷۳: ۱۹۹۵ JAMA

Feasbu T etal: گایدلاین‌هایی جهت استفاده از IVIg در وضعیت‌های نورولوژیک. S۵۷ (2 suppl 1) ۲۱: ۲۰۰۷ Transfus med Rev

۳) مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها / ۳۶۷۰-۶۳۹-۴۰۴ طی ساعات کاری هفتگی؛ ۷۱۰۰-۴۸۸-۷۷۰ طی شب‌ها، آخر هفته‌ها و تعطیلات (فقط درخواست‌های اورژانسی)؛ http://wwwcdc.gov/laboratory.drugservice/formulary.html.

پزشکانی که به تشخیص بوتولیسم مشکوک هستند باید با شماره‌ی اورژانس ۲۴ ساعته‌ی دپارتمان سلامتی ایالتشان تماس بگیرند.

مخصوصاً گرفته شده از جوندگان یا لاگومورف‌ها، کمتر از همه احتمال ایجاد واکنش را به همراه دارند. جهت اجتناب از واکنش‌های آنافیلاکسی، آزمایش‌هایی از لحاظ وجود حساسیت نسبت به سرم حیوانی می‌بایست انجام شوند. اگر محصول جایگزین موجود نباشد و مصرف آنتی‌بادی خاص ضروری به نظر رسد، حساسیت‌زدایی می‌بایست انجام شود.

آنتی‌بادی‌های گرفته شده از سرم انسانی نه تنها از خطر واکنش‌های حساسیتی پیشگیری می‌نمایند، بلکه نیمه عمر بسیار طولانی‌تری نیز در انسان دارند (حدود ۲۳ روز در مورد IgG، در مقایسه با ۷-۵ روز یا کمتر در مورد منابع حیوانی). درنتیجه، دوزهای کمتری از آنتی‌بادی انسانی را می‌توان جهت دستیابی به غلظت‌های درمانی برای چندین هفته تجویز نمود. این مزیت‌ها علت مطلوبیت استفاده از آنتی‌بادی‌های انسانی، (در هر زمان ممکن) جهت مصونیت غیرفعال است. مواد فراهم شده جهت ایمن‌سازی غیرفعال در جدول ۳-A خلاصه شده‌اند.

مسئولیت قانونی از لحاظ بروز واکنش‌های نامطلوب

این مسئولیت پزشک است که بیمار را از خطرات ایمن‌سازی آگاه کند و از واکسن‌ها و آنتی‌سرم‌ها به نحو مناسبی استفاده نماید. این

امر ممکن است مستلزم آزمون پوستی جهت ارزیابی خطر بروز واکنش‌های ناگوار باشد. اما بعضی از خطرات شرح داده شده در حال حاضر غیر قابل اجتناب می‌باشند؛ روی هم رفته بیمار و جامعه با پذیرش خطرات مواد ایمنی‌زایی که به طور معمول مصرف می‌شوند (مثل واکسن‌های کزاز و آنفلوآنزا) واضحاً وضع بهتری خواهند داشت.

سازندگان می‌بایست مسئولیت قانونی عدم توفیق در رعایت استانداردهای موجود جهت تولید مواد بیولوژیک را بپذیرند. اما، در جو دادخواهانه فعلی در آمریکا، ارایه ادعاهای محکوم کننده فراوان توسط قربانیان (از لحاظ آماری غیرقابل اجتناب) خدمات خوب بهداشت عمومی، موجب شده است که سازندگان، ساخت و تولید عوامل درمانی ارزشمند، اما کم منفعت (مثل واکسن‌ها) را کنار بگذارند.

از آنجایی که استفاده و فروش این محصولات تحت بررسی دقیق و تأیید از طرف سازمان‌های دولتی مثل FDA و کمیته مشورتی ریاست اجرایی در زمینه اقدامات ایمن‌سازی قرار می‌گیرند، بکار بردن «مسئولیت سخت‌گیرانه در مورد محصولات» (مسئولیت بدون هرگونه خطا) ممکن است استاندارد قانونی نامناسبی باشد، وقتی واکنش‌های نادر نسبت به موارد بیولوژیک (که طبق گایدلاین‌های دولتی تولید و بکار برده شده‌اند) ایجاد شود.

ایمن‌سازی توصیه شده بزرگسالان جهت مسافرت

هر فرد بزرگسال، در حال مسافرت باشد یا خیر، می‌بایست توسط توکسوئید کزاز ایمن گردد و همچنین باید به طور کامل علیه فلج اطفال، سرخک (برای افرادی که پس از سال ۱۹۵۶ به دنیا آمده‌اند)، ودیفتری ایمن شود. به علاوه، هر مسافری باید مقررات ایمن‌سازی بهداشتی کشورهای مقصد را رعایت نماید. این مقررات در *اطلاعات سلامت جهت مسافرت‌های بین‌المللی آورده شده‌اند*؛ و در منبع زیر موجود هستند:

Superintendent of Documents, United States Government Printing Office, Washigton, DC 20402.

یک وب‌سایت www.nd.cdc.gov/travel/vaccinat.htm مفید می‌باشد. رساله پزشکی در مورد دارو و درمان نیز به طور دوره‌ای توصیه‌های جدید جهت مسافران بین‌المللی را عرضه می‌نماید. (*گایدلاین‌های درمانی از رساله‌ی پزشکی را ببینید*؛ ۱۰:۴۵؛ ۲۰۱۲) ایمن‌سازی‌های انجام شده آمادگی برای مسافرت می‌بایست در گواهی بین‌المللی ایمن‌سازی ثبت گردند. توجه: ایمن‌سازی علیه آبله جهت مسافرت به هیچ نقطه‌ای مورد توصیه یا الزامی نیست.

نمایه

آ

Bertram G. Katzung



BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY

14th Edition

Mc Graw Hill Education

LANGE®